

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 11 月 1 日 (01.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/81345 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/04, 487/04,  
A61K 31/437, 31/444, 31/538, 31/519, A61P 3/10, 25/00,  
25/24, 25/28, 37/04, 43/00

丁目 7 番 25 号 ウェルファイド株式会社 創薬研究所  
内 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03329

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 14 号 藤村大和  
生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 18 日 (18.04.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-119198 2000 年 4 月 20 日 (20.04.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福永謙二 (FUKU-  
NAGA, Kenji) [JP/JP]. 岡部広孝 (OKABE, Hirotaka)  
[JP/JP]. 小原利行 (KOHARA, Toshiyuki) [JP/JP]. 藤  
村成剛 (FUJIMURA, Masatake) [JP/JP]. 田中 寛  
(TANAKA, Hiroshi) [JP/JP]. 高梨真一 (TAKANASHI,  
Shinichi) [JP/JP]; 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田三

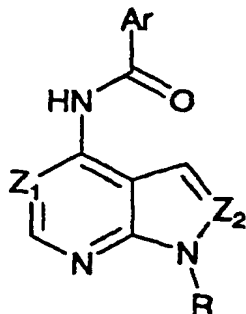
— 国際調査報告書  
— 補正書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AROMATIC AMIDE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 芳香族アミド化合物

本発明は、一般式 (I)



(I)

(57) Abstract: Aromatic amide compounds of the general formula (I), pharmaceutically acceptable salts of the same, or hydrates of both, (wherein Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub> are each CH or N; R is hydrogen or alkyl; and Ar is optionally substituted phenyl, pyridyl, or the like). The invention provides compounds which exhibit a potent inhibitory effect on glycogen synthase kinase 3B (GSK-3B) and are useful as preventive or therapeutic drugs for diabetes, complications of diabetes, Alzheimer dementia, neurodegenerative diseases (such as AIDS encephalopathy, Huntington disease, Parkinson disease, and cerebral ischemia), manic-depressive psychosis, or the like, or as immunopotentiators.

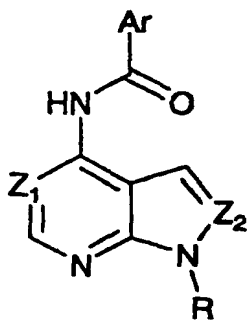
[続葉有]

WO 01/81345 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 ( I )



( I )

(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ はCH又はNを示し、Rは水素又はアルキルを示し、Arは、置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基等を示す。)

により表される芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの水和物である。本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ (GSK-3 $\beta$ ) に強力な阻害作用を示し、糖尿病、糖尿病の合併症、アルツハイマー型痴呆症、神経変性性疾患 (エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血)、躁鬱病等の予防治療薬、又は免疫賦活薬として有用な化合物を提供する。

## 明細書

## 芳香族アミド化合物

## 技術分野

本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) 阻害活性を有する医薬用の新規化合物に関する。

## 背景技術

タンパク質リン酸化酵素であるグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) は、以下のように種々の疾患の原因に関与していることが報告されている。

2型糖尿病は、膵臓の $\beta$ 細胞のインシュリン反応性が低下し、血中のグルコースが増加する疾患である。その結果として、糖尿病性腎症、網膜症、心疾患などの合併症を誘発する。GSK-3 $\beta$ は、グリコーゲン合成酵素をリン酸化することで末梢組織へのグリコーゲン蓄積を阻害し、インシュリン反応性を低下させ、血中グルコースを増加させる方向に働いている。実際、GSK-3 $\beta$ 阻害作用を有するリチウムは、GSK-3 $\beta$ 阻害作用によって、血中グルコースを低下させる (プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Nat. Acad. Sci.)、第93巻、第8455頁 (1996年))。よって、GSK-3 $\beta$ 阻害活性を有する薬剤は、2型糖尿病およびその合併症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

アルツハイマー型痴呆症の発生機序については未だ明らかになっていないが、アミロイド凝集と神経原繊維変化が発生原因に密接に関係していると考えられている。GSK-3 $\beta$ は以下のようにアミロイド凝集と神経原繊維変化の双方に関与している。(1) 変異型プレセニリンと結合し、不溶性アミロイドの産生を増加させる (プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Nat. Acad. Sci.)、第95巻、第9637頁 (1998年))。(2) 神経原繊維変化の原因

となるタウタンパク質のリン酸化を引き起こし、神経細胞の骨格を弱体化して神経細胞死を誘導する（ニューロサイエンス・レターズ（Neurosci. Lett.）、第128巻、第195頁（1991年））。また、その他にも、GSK-3 $\beta$ は、(3)ピルビン酸脱水素酵素をリン酸化によって失活させ、細胞活性維持に必要なアセチルコリン産生量を減少させる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第93巻、第2719頁（1996年））という直接的な神経細胞死への関与も報告されている。また、アルツハイマー以外の神経変性疾患として、エイズ脳症への有効性が示唆されている。エイズを引き起こすHIVウイルスの産生タンパクであるTatは、神経細胞のGSK-3 $\beta$ 活性を増加させ、神経細胞死を引き起こす（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（J. Neurochem.）、第73巻、第578頁（1999年））。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤は、アルツハイマー型痴呆症を始めとする神経変性疾患の改善に有効な薬剤になると考えられる。

抗躁鬱作用を有するリチウムおよびバルプロ酸は、GSK-3 $\beta$ 阻害作用を有する（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（J. Neurochem.）、第72巻、第1327頁（1999年））。抗躁鬱作用とGSK-3 $\beta$ 阻害作用との関連は明らかではないが、グルタミン酸毒性に対する抑制作用（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第95巻、第2642頁（1998年））が神経細胞の活性維持に一部関与していると考えられる。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤は、躁鬱病の改善に有効な薬剤になると考えられる。

転写因子であるNF- $\kappa$ Bはカルシニューリンによって脱リン酸され、免疫反応を増強する（サイエンス（Science）、第275巻、第1930頁（1997年））。GSK-3 $\beta$ は、逆にNF- $\kappa$ Bをリン酸化することで、免疫機能を抑制する方向に働いている。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤は、免疫賦活に

有効な薬剤になると考えられる。

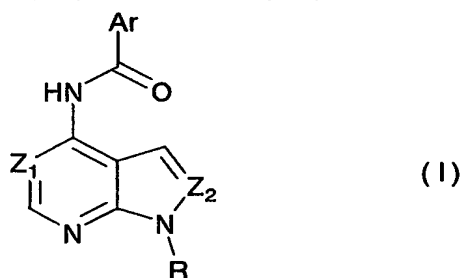
WO 95/28387号公報には平滑筋弛緩作用、高血圧症治療薬、狭心症治療薬などの循環器系疾患の予防治療薬として有用なベンズアミド化合物が記載されているが、GSK-3 $\beta$ に対する作用および中枢神経系に対する作用についての示唆はない。

本発明の目的は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 $\beta$ （GSK-3 $\beta$ ）に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することである。

### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、新規な芳香族アミド化合物が、GSK-3 $\beta$ に対して選択的かつ強力な阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、GSK-3 $\beta$ 阻害活性を有し、医薬として使用できる、下記一般式（I）で示される芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物、並びにその化合物を有効成分として含む医薬に関する。

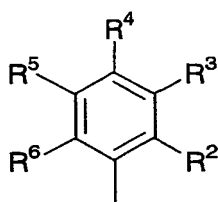
#### （1） 一般式（I）



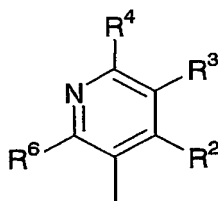
[式中、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>は、同一または異なって、それぞれCHまたはNを示す。

Rは、水素またはアルキルを示す。

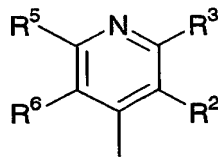
Arは、置換基を有していてもよいナフチル、または下記式（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）および（VII）により表される基から選ばれる基を示す。



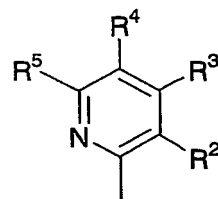
(II)



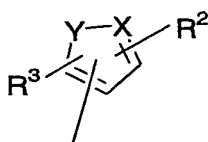
(III)



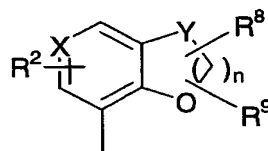
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

(式中、Xは、C-R<sup>1</sup>またはNを示す。Yは、CH<sub>2</sub>、N-R<sup>7</sup>、OまたはSを示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ハロゲン、ハロアルキル、フェニルアルキル、シアノ、フェニル、ニトロ、シクロアルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアジドを示す。R<sup>7</sup>は、水素、アルキルまたはフェニルアルキルを示す。R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはオキシを示す。nは炭素数1または2を示す。)]

により表される芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(2) 一般式(I)において、Z<sub>1</sub>がCHであり、かつRが水素である、上記(1)記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(3) 一般式(I)において、Arが式(II)、(III)、(IV)、(V)または(VI)により表される基である、上記(1)記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(4) 一般式 (I) において、Ar が置換基を有していてもよいナフチルまたは式 (VII) により表される基である、上記 (1) 記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(5) Ar の式 (II) において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  が、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキルまたはニトロである、上記 (1) 記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(6) Ar の式 (VI) において、Y が O または S であり、X が  $C-R^1$  ( $R^1$  は上記 (1) と同義である) または N である、上記 (1) 記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(7) Ar の式 (VII) において、X が CH であり、Y が  $CH_2$  または  $N-R^7$  ( $R^7$  は上記 (1) と同義である) であり、かつ n が 1 または 2 である、上記 (1) 記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(8) (4) 2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(5) 2-クロロ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(7) 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(8) 2-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(9) 2-プロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(10) 2-イソプロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(16) 2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

- 4-イル) ベンズアミド、
- (17) 2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (20) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (32) 4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (33) 4-ブロモメチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (34) 4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (46) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (49) N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -3-ピリジンカルボキサミド、
- (50) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -3-ピリジンカルボキサミド、
- (54) 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -3-フランカルボキサミド、
- (58) 5-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-イソキサゾールカルボキサミド、
- (68) 3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド、
- (75) 2-クロロ-N-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド、
- (79) 2-ニトロ-N-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベ



ンズアミド、

(80) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(82) 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(83) 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(85) 2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(86) 5-ブromo-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

(87) 2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、および

(90) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

から選ばれる、上記(1)記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物(番号は実施例番号を示す)。

(9) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する、医薬。

(10) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物と、医薬上許容される添加剤を含有する、医薬組成物。

(11) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する、GSK-3 $\beta$ 阻害剤。

(12) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病治療薬。

(13) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病の合併症治療薬。

(14) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、アルツハイマー型痴呆症治療薬。

(15) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、神経変性疾患治療薬。

(16) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、躁鬱病予防治療薬。

(17) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、免疫賦活薬。

一般式(I)により表される化合物(以下、本発明化合物(I)ともいう)について、以下に詳細に説明する。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「アルキル」とは、炭素数が1から6個の直鎖又は分岐状のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル(アミル)、ヘキシル、又はこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、1,1-ジメチルエチル、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ペンチル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルである。

「アルコキシ」とは、炭素数が1から6個の直鎖又は分岐状のアルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ(アミルオキシ)、ヘキシルオキシ、又はこれらの構造異性体であるイソプロポキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4

個のアルコキシである。

「フェニルアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、例えば、ベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1-メチル-1-フェニルエトキシ、1-メチル-2-フェニルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、1-メチル-1-フェニルプロポキシ、1-メチル-2-フェニルプロポキシ、1-メチル-3-フェニルプロポキシ等が挙げられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個である。

「アルキルチオ」とは、炭素数が1から6個の直鎖又は分岐状のアルキルチオであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ（アミルチオ）、ヘキシルチオ、又はこれらの構造異性体であるイソプロピルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチオ、第3級ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、第3級ペンチルチオ等が挙げられ、好ましくは炭素数1から3個のアルキルチオである。

「アルキルアミノ」とは、そのアルキル部が前記アルキルと同義であって当該アルキル部が1～2個置換した2級もしくは3級アミノであり、例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ等が挙げられ、好ましいアルキル部の炭素数は1から4個である。

「アシルアミノ」とは、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ等の炭素数2から6個のアルキルカルボニルアミノ；ベンゾイルアミノ等のアリールカルボニルアミノ；フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等のアラルキルカルボニルアミノ（アルキル部の炭素数は1から4個）等を示す。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

「ハロアルキル」とは、前記アルキルに1から5個のハロゲンが置換したものであり、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2,

2, 3, 3, 3-ペンタフルオロペンチル等が挙げられる。

「フェニルアルキル」とは、そのアルキル部が前記アルキルと同義であり、例えば、メチルフェニル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル、1-メチル-3-フェニルプロピル等が挙げられ、好ましいアルキル部の炭素数は1から4個である。

「シクロアルコキシ」とは、炭素数が3から8個のシクロアルコキシであり、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数5から6個のシクロアルコキシである。

「アミノアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、例えば、アミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロピルオキシ、アミノイソプロピルオキシ、アミノブチルオキシ等が挙げられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個である。

「アルキルアミノアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、かつそのアルキル部が前記アルキルと同義であって当該アルキル部が1～2個アミノに置換しており、例えば、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、4-ジメチルアミノブトキシ等が挙げられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個であり、好ましいアルキル部の炭素数は1から4個である。

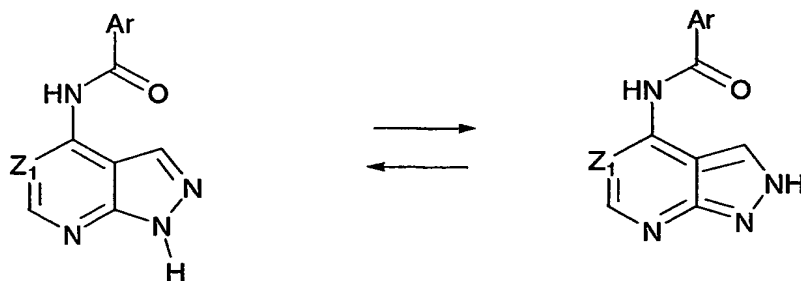
「アルコキシカルボニル」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくは、炭素数2から5個のアルコキシカルボニルである。

なお、「置換基を有していてもよいナフチル」の置換基としては、ハロゲン、

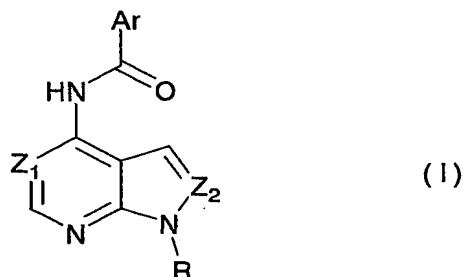
アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル等が挙げられ、その置換基数は1～7個である。

また、「フェニル」、並びに「フェノキシ」、「フェニルアルコキシ」および「フェニルアルキル」におけるフェニル部は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル等の置換基を有していてもよく、その置換基数は1～5個である。

本発明化合物（I）は、医薬上許容される酸との付加塩とすることができ、このような酸付加塩も本発明の範囲に包含される。このような酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との塩類が挙げられる。さらに、本発明化合物（I）は、水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができ、これらもすべて本発明の範囲に包含される。また、不斉炭素が存在する場合には、光学活性体、そのラセミ体等が存在するが、これらもすべて本発明の範囲に包含される。なお、Z<sub>2</sub>がNで、Rが水素である場合、以下に示すように互変異性体が存在するが、この互変異性体もすべて本発明の範囲に包含される。



本発明化合物（I）は以下の構造式



(式中、各記号の定義は上記と同義である)

で表されるが、中でも以下の化合物が好適である。

- ・一般式 (I) において、 $Z_1$  が CH であり、かつ R が水素である化合物。
- ・一般式 (I) において、Ar が式 (II)、(III)、(IV)、(V) または (VI) により表される基である化合物。
- ・一般式 (I) において、Ar が置換基を有していてもよいナフチルまたは式 (VII) により表される基である化合物。
- ・Ar の式 (II) において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  が、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキルまたはニトロである化合物。
- ・Ar の式 (VI) において、Y が O または S であり、X が  $C-R^1$  ( $R^1$  は上記 (1) と同義である) または N である化合物。
- ・Ar の式 (VII) において、X が CH であり、Y が  $CH_2$  または  $N-R^7$  ( $R^7$  は上記 (1) と同義である) であり、かつ n が 1 または 2 である化合物。

具体的には以下の化合物が好適である (番号は実施例番号を表す)。

- (4) 2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド
- (5) 2-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド
- (7) 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド
- (8) 2-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

- (9) 2-プロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (10) 2-イソプロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (16) 2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (17) 2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (20) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (32) 4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (33) 4-ブromoメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (34) 4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (46) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
- (49) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド
- (50) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド
- (54) 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド
- (58) 5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-イソキサゾールカルボキサミド
- (68) 3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ

[3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(75) 2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(79) 2-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(80) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(82) 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(83) 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(85) 2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(86) 5-ブロモ-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

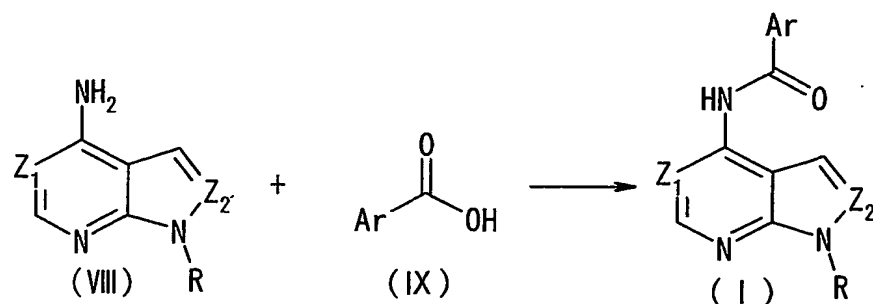
(87) 2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

(90) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

本発明化合物 (I) は、以下の方法によって製造することができる。

#### 製法 1

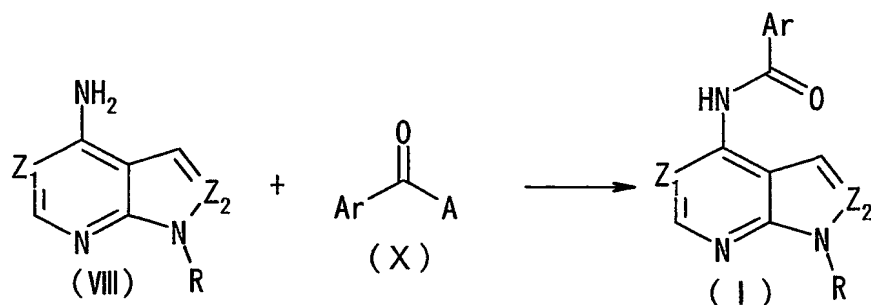




(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $R$ 、 $Ar$ は前記と同義である。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (VIII) で表される芳香族アミンと一般式 (IX) で表される芳香族カルボン酸を、縮合剤の存在下で反応させることにより製造できる。適当な縮合剤として、例えば、ジシクヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、 $N$ -エチル- $N'$ -3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (WSC1) 及びその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルホスホニルシアニド (DPC) 等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば  $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 100^\circ\text{C}$  で行われる。

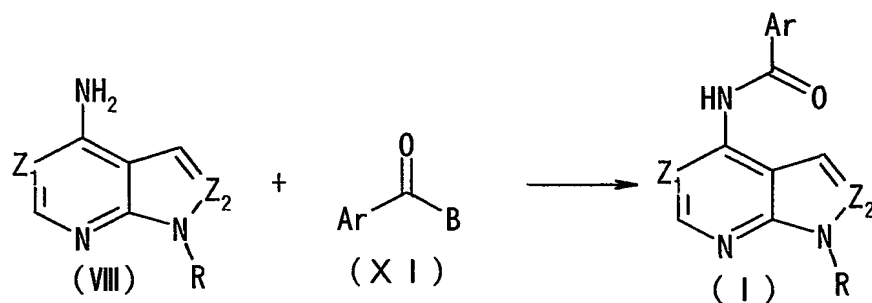
## 製法 2



(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $R$ 、 $Ar$ は前記と同義である。 $A$ はハロゲンを示す。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (VII) で表される芳香族アミンと一般式 (X) で表される芳香族カルボン酸ハロゲン化物を、塩基の存在下で反応させることにより製造できる。適当な塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば  $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 100^\circ\text{C}$  で行われる。

### 製法 3

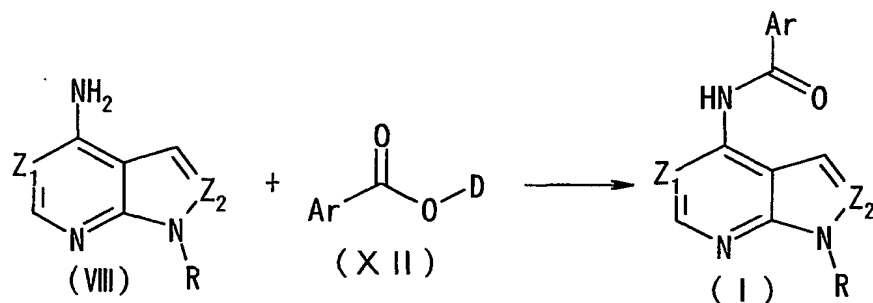


(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $R$ 、 $Ar$ は前記と同義である。 $B$ は、活性エステルである、4-ニトロフェニルエステル (ONp)、 $N$ -ヒドロキシスクシンイミドエステル (ONSu)、ペンタフルオロフェニルエステル (OPfp) 等を示す。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (VII) で表される芳香族アミンと一般式

(X I) で表される芳香族カルボン酸活性エステルを反応させることにより製造できる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われる。

#### 製法 4



(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $R$ 、 $Ar$ は前記と同義である。 $D$ は、活性アシルである、イソブチルオキシカルボニル、ジエチルアセチル、トリメチルアセチル等を示す。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (V I I I) で表される芳香族アミンと一般式 (X I I) で表される芳香族カルボン酸混合無水物を反応させることにより製造できる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われる。

なお、原料である一般式 (I X) の芳香族カルボン酸は、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 46 巻、第 783 頁 (1981 年) に記載の方法により合成することができる。

また、原料である一般式 (V I I I) の芳香族アミンは、ジャーナル・オブ・

メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第32巻、第945頁 (1989年)、同第25巻、第1258頁 (1982年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、第1巻、第42頁 (1964年) およびジャーナル・ヒュア・プラクティッシュ・ケミー (J. Prakt. Chem.)、第324巻、第557頁に記載の方法により合成することができる。

このようにして製造された本発明化合物 (I) は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。得られる精製物がラセミ体であるときは、例えば、光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分離することができる。本発明は光学活性体も包含する。

本発明化合物 (I) は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) に対して選択的でかつ強力な阻害作用を示す化合物であり、糖尿病、糖尿病の合併症、アルツハイマー型痴呆症、神経変性性疾患 (エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血)、躁鬱病等の予防治療薬、または免疫賦活薬などの医薬として有用である。

本発明化合物 (I)、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は、症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常、成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mg

の範囲で1日1回から数回に分けて経口投与されるか、又は成人1人当たり、1日につき1～500mgの範囲で1日1回から数回に分けて静脈投与されるか、又は1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グルコース酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は、必要により、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水、エタノールを含む。この組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含んでいてもよい。これらは、例えば、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 実施例

以下、実施例、製剤処方例、実験例に基づいて、本発明をさらに具体的に説明

するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例 1

#### N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1.0 g)とトリエチルアミン(1.1 g)のTHF(30 mL)溶液に、ベンゾイルクロリド(1.0 g)を氷冷下滴下した。5℃で2時間攪拌した後、析出物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、標題化合物(159 mg)を無色結晶として得た。融点242-245℃

元素分析値:  $C_{13}H_{10}N_4O \cdot 1/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	65.05	4.28	23.34.
実測値	65.01	4.31	22.93.

MS(EI): 238 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$ (ppm): 7.56(3H, m), 7.70(1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.98(2H, m), 8.40(1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.82(1H, s), 13.52(1H, s). IR(KBr): 3032, 1664, 1618, 1593, 1504, 1325, 1290  $cm^{-1}$ .

### 実施例 2

#### 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸(1.1 g)のトルエン(5 mL)溶液に塩化チオニル(1.5 mL)を加え、40℃で1時間加熱した攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1.0 g)のTHF(30 mL)溶液にトリエチルアミン(1.1 mL)を加え、氷冷下残留物のTHF(10 mL)溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒

を減圧留去し残留物を得た。残留物にメタノール (30 mL) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (0.8 g) を無色結晶として得た。融点 231–233 °C

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_4O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.59	4.93	21.85
実測値:	66.65	4.79	22.21
MS (EI): 252 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )			
$\delta$ (ppm): 2.41 (3H, s), 7.32–7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J=7.4$ and 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.41 (1H, s), 10.96 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3306, 1674, 1591, 1525, 1020, 937, 833, 663 $cm^{-1}$ .			

### 実施例 3

#### 2-フェニル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに 2-フェニル安息香酸を使用したこと以外は、実施例 2 と同様にして製造した。融点 265–269 °C

元素分析値:  $C_{19}H_{14}N_4O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	72.60	4.49	17.82.
実測値:	72.36	4.47	17.41.
MS (FAB): 315 ( $M^+ + 1$ ). $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 7.25 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.54 (1H,			

d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.61–7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, br. s), 13.45 (1H, br. s). IR (KBr): 3256, 1689, 1616, 1589, 1502, 1323, 1292, 1275  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例4

#### 2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-フルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点216℃

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.94	3.54	21.87
実測値:	60.68	3.94	21.99

MS (EI): 256 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.27–7.32 (1H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 7.61–7.66 (1H, m), 7.72–7.76 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.06 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3081, 1696, 1615, 1597, 1531, 1508, 1481, 1453, 1433, 1331  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例5

#### 2-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ として



	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	57.26	3.33	20.55
実測値 :	57.54	3.67	20.49

MS (EI) : 272 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 7.48–7.49 (1H, m), 7.50–7.52 (1H, m), 7.60–7.62 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 11.17 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s). IR (KBr) : 3037, 1698, 1624, 1590, 1569, 1538, 1513, 1475, 1436, 1413  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 62-ブロモ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 272–274°C

元素分析値 :  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	49.23	2.86	17.67
実測値 :	48.82	3.22	17.54

MS (EI) : 318 ( $M^+ + 1$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.47 (1H, ddd,  $J=1.4, 7.3$  and 7.8 Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=6.3$  and 7.3 Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=1.5$  and 7.3 Hz), 7.76 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 11.16 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr) : 3252, 1693, 1589, 1325, 1298, 1282, 948  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 72-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点234-236℃

元素分析値：  $C_{14}H_{12}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	62.68	4.51	20.88
実測値：	62.15	4.60	20.35
MS (EI) : 268 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )			
$\delta$ (ppm) : 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.4 Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=7.9$ and 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 10.75 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr) : 3321, 1680, 1597, 1020, 752 $cm^{-1}$ .			

実施例 82-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-エトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点229-231℃

元素分析値：  $C_{15}H_{14}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	63.82	5.00	19.85
実測値：	63.65	4.91	19.79
MS (FAB) : 283 ( $M^+ + 1$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO-			

$d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.36 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.21 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=6.9$  and 7.3 Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=7.9$  and 8.8 Hz), 7.71 (1H, d,  $J=1.5$  and 7.3 Hz), 7.92 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 10.68 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s). IR (KBr) : 3354, 1684, 1593, 1487, 1288  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 9

#### 2-プロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

サリチル酸メチル (10 g) の DMF (120 mL) 溶液に、氷冷下、 $t$ -ブトキシカリウム (11.0 g)、ヨウ化プロピル (16.8 g) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物のエタノール (100 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (7.8 g) の水溶液 (40 mL) を加え、1 時間加熱還流した。濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去することにより、2-プロピルオキシ安息香酸 (8.5 g) を無色結晶として得た。2-プロピルオキシ安息香酸 (8.5 g) のトルエン (10 mL) 溶液に塩化チオニル (10 mL) を加え、40 °C で 1 時間加熱した攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (5.8 g) の THF (150 mL) 溶液にトリエチルアミン (4.8 g) を加え、氷冷下残留物の THF (50 mL) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (100 mL) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (2.7 g) を無色結晶として得た。融点 235 °C

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値： 64.85 5.44 18.91

実測値： 64.73 5.50 18.80

MS (EI) : 296 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.89 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.72–1.75 (2H, m), 4.09 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.53 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=1.5$  and 8.3 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.70 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr) : 3336, 1678, 1614, 1592, 1525, 1508, 1486, 1326, 1303  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 10

#### 2-イソプロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりに2-ブロモプロパンを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点 199°C

元素分析値：  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	64.85	5.44	18.91
実測値：	64.53	5.66	18.62

MS (EI) : 296 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.30 (6H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.74–7.82 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=1.5$  and 8.3 Hz), 7.90 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.64 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s). IR (KBr) : 3160, 1684, 1615, 15

89, 1505, 1454, 1321, 1300  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 11

#### 2-ヘキシルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりにヘキシルブロマイドを使用したこと以外は、実施例 9 と同様にして製造した。融点 185°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	67.44	6.55	16.56
実測値:	67.14	6.54	16.51

MS (EI): 338 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.62 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.96–1.02 (2H, m), 1.06–1.14 (2H, m), 1.28–1.32 (2H, m), 1.67–1.71 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.3\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.68 (1H, br. s), 13.54 (1H, br. s). IR (KBr): 2929, 1680, 1590, 1509, 1324, 1299  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 12

#### 2-シクロヘキシルメチルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりにシクロヘキシルメチルブロマイドを使用したこと以外は、実施例 9 と同様にして製造した。融点 223°C

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値： 68.55 6.33 15.99

実測値： 68.18 6.44 15.68

MS (EI) : 350 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
δ (ppm) : 0.98–1.02 (5H, m), 1.45–1.49 (3H, m), 1.70–1.73 (3H, m), 3.93 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.5 and 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.71 (1H, br. s), 13.53 (1H, br. s). IR (KBr) : 3343, 2928, 1665, 1618, 1599, 1529, 1513, 1451, 1327 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 13

#### 2-フェニルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-クロロ安息香酸 (10 g) のトルエン (15 mL) 溶液にフェノール (12 g) を加え、90℃に加熱した。水酸化カリウム (8.5 g) の水溶液 (10 mL) を加え、トルエンを留去しながら溶液が150℃になるように調節した。塩化第一銅 (0.1 g) を加え、200℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、氷冷下、濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) にて単離することにより、2-フェニルオキシ安息香酸 (11.8 g) を無色結晶として得た。2-フェニルオキシ安息香酸 (5.0 g) のトルエン (5 mL) 溶液に塩化チオニル (5 mL) を加え、40℃で1時間加熱した攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (2.9 g) のTHF (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.4 g) を加え、氷冷下残留物のTHF (20 mL) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を

濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (100 mL) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (1.1 g) を無色結晶として得た。融点 248 °C

元素分析値:  $C_{19}H_{14}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.08	4.27	16.96
実測値:	69.19	4.33	16.96
MS (EI): 330 ( $M^+$ ).	$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$		
(ppm):	6.96 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09–7.15 (3H, m), 7.30 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.38 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 10.96 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s).		
IR (KBr):	3364, 1684, 1593, 1537, 1513, 1490, 1476, 1330, 1303, 1217 $cm^{-1}$ .		

#### 実施例 14

#### 2-ベンジルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりにベンジルブロマイドを使用したこと以外は、実施例 9 と同様にして製造した。融点 259 °C

元素分析値:  $C_{20}H_{16}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.76	4.68	16.27
実測値:	69.84	4.87	15.88
MS (EI): 344 ( $M^+$ ).	$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$		
(ppm):	5.26 (2H, s), 7.14 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.24–7.28 (3H, m), 7.35 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.50 (1		

H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.56–7.59 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 10.75 (1H, br. s), 13.50 (1H, br. s). IR (KBr) : 3343, 1677, 1597, 1527, 1509, 1329, 1297  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 15

#### 2-(2-フェニルエチルオキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりに2-フェニルエチルブロマイドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点228℃

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	70.38	5.06	15.63
実測値:	70.07	5.22	15.39

MS (EI) : 358 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.02 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.33 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.06–7.10 (4H, m), 7.14–7.16 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 10.70 (1H, br. s), 13.56 (1H, br. s). IR (KBr) : 3348, 1676, 1597, 1510, 1330  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 16

#### 2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点247℃



元素分析値:  $C_{14}H_9F_3N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.91	2.96	18.29
実測値:	54.87	3.31	18.10

MS (EI): 306 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm): 7.74–7.82 (4H, m), 7.89 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 11.24 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s). IR (KBr): 3038, 1684, 1615, 1592, 1525, 1449, 1431  $cm^{-1}$ .

#### 実施例 17

##### 2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $> 270^\circ C$

元素分析値:  $C_{13}H_9N_5O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.12	3.20	24.72
実測値:	54.71	3.47	24.65

MS (EI): 284 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm): 7.80–7.87 (4H, m), 8.24 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.31 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 11.27 (1H, br. s), 13.60 (1H, br. s). IR (KBr): 3160, 1683, 1600, 1443  $cm^{-1}$ .

#### 実施例 18

##### 2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

実施例 17 で得られた 2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (1.85 g) の DMF (40 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (280 mg) を加え、水素雰囲気下、室温下 20 気圧で 8 時間攪拌した。反応終了確認後、セライト濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、メタノール-酢酸エチルを用いて再結晶することにより、標題化合物 (1.25 g) を淡黄色結晶として得た。融点 > 270°C

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_5O \cdot 1/5 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.78	4.47	27.27
実測値:	61.05	4.49	27.13
MS (EI):	253 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	6.35-6.38 (2H, br), 6.63 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 10.53 (1H, br. s), 13.47 (1H, br. s). IR (KBr): 1678, 1614, 1584, 1555, 1507, 1485, 1455, 1406, 1377, 1327 $cm^{-1}$ .		

#### 実施例 19

#### 2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

実施例 18 で得られた 2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (0.96 g) の THF (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.15 g)、塩化アセチル (0.9 g) を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了確認後、濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。メタノール (100 mL) を加え、1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて単離

し、メタノール-ジイソプロピルエーテルを用いて再結晶することにより、標題化合物 (660 mg) を淡黄色結晶として得た。融点 253°C

元素分析値:  $C_{15}H_{13}N_5O_2 \cdot 1/5 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.27	4.52	23.43
実測値:	60.63	4.70	23.05

MS (EI): 295 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 1.99 (3H, s), 7.27 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.55 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.71-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.09 (1H, br. s), 10.91 (1H, br. s), 13.50 (1H, br. s). IR (KBr): 3225, 1657, 1623, 1585, 1435, 1362  $cm^{-1}$ .

#### 実施例 20

#### 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メチルチオ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 239-242°C

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_4SO \cdot 1/10 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.77	4.30	19.60
実測値:	58.25	4.56	20.09

MS (EI): 284 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 2.46 (3H, s), 7.31 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=6.8$  and 7.3 Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.41

(1H, s), 11.00(1H, br. s), 13.54(1H, br. s). IR (KBr): 3015, 1685, 1624, 1589, 1537, 1504, 1325, 1296  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 21

#### 2-ヒドロキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

アセチルサリチル酸 (5.0 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に塩化チオニル (10 mL) を加え、室温下 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (3.7 g) の THF (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (9.9 g) を加え、氷冷下残留物の THF (30 mL) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (50 mL) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (4.5 g) を無色結晶として得た。融点 235°C

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	61.41	3.96	22.04
実測値:	61.50	4.29	21.72

MS (EI): 296 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.00 (1H, t, 7.4 Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.44–7.48 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J=1.5$  and 7.3 Hz), 8.21 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.05 (1H, br. s), 11.60 (1H, br. s), 13.64 (1H, br. s). IR (KBr): 3049, 1698, 1626, 1597, 1551, 1516, 1453, 1335, 1305  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 22

2-[N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸・1/5水和物

4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1.0 g)と無水フタル酸のトルエン懸濁液を9時間加熱還流した。析出物を濾別後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で生成することにより、標題化合物(13.7 mg)を無色結晶として得た。融点 $>270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.09	3.76	19.36
実測値:	58.63	3.93	19.88
MS (EI): 282 ( $\text{M}^+$ ), 1H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )			
$\delta$ (ppm): 7.61 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$ ), 11.03 (1H, br. s), 13.49 (1H, br. s). IR (KBr): 3115, 2806, 1703, 1626, 1595, 1516, 1332, 1261 $\text{cm}^{-1}$ .			

実施例23

2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩(1.0 g)のDMF(10 mL)溶液にトリエチルアミン(2.5 g)を加え、氷冷下、カルボベンゾキシクロリド(0.9 g)を滴下し、終夜攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:ヘキサン=3:7)により、N-ベンジルオキシカルボニル-2-ブロモエチルアミン(0.8 g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.47 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.55 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 7.36–7.40 (5H, m)

サリチル酸メチル (0.43 g) の DMF (10 mL) 溶液に氷冷下、 $t$ -ブトキシカリウム (0.34 g)、上記で得られた  $N$ -ベンジルオキシカルボニル-2-ブromoエチルアミン (0.8 g) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で6時間加熱攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:4) により、2-( $N$ -ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸メチル (0.6 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.65 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 4.15 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 5.98 (1H, br. s), 6.96 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.26–7.34 (5H, m), 7.46 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.3\text{ Hz}$ ).

上記で得られた 2-( $N$ -ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸メチル (3.7 g) のエタノール-水 (40 mL–20 mL) 混合溶液に NaOH (1.4 g) を加え、1時間加熱還流した。濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去することにより、2-( $N$ -ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸 (3.5 g) を無色結晶として得た。得られた結晶 (3.5 g) のトルエン (10 mL) 溶液に、塩化チオニル (15 mL) を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去することにより、残留物 (3.5 g) を黄色油状物として得た。4-アミノピラゾロ [3, 4- $b$ ]ピリジン (0.7 g) の THF (30 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.6 g)、残留物 (3.5 g) を加え、2時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒

を減圧留去することにより、ジアミド体 (1.1 g) を黄色結晶として得た。ジアミド体の DMF (30 mL) 溶液にパラジウム炭素 (1.0 g) を加え、20 気圧で 1 時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を減圧留去することにより、脱保護体 (0.6 g) を黄色結晶として得た。アミド体の DMF (30 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (0.5 g)、ヨウ化メチル (2.5 g) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物にメタノール (30 mL) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (0.4 g) を無色結晶として得た。融点 260°C

元素分析値:  $C_{17}H_{19}N_5O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.75	5.89	21.52
実測値:	62.65	5.68	21.31
MS (EI):	325 ( $M^+$ ), $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	2.66 (6H, s), 3.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.10 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 10.68 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s). IR (KBr): 3303, 2695, 1656, 1602, 1583, 1511, 1495, 1298 $cm^{-1}$ .		

#### 実施例 24

#### 3-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに 3-メチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例 2 と同様にして製造した。融点 226-228°C

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_4O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	66.65	4.79	22.21
実測値 :	66.70	4.88	21.97

MS (EI) : 252 (M<sup>+</sup>) . <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 2.32(3H, s), 7.45(2H, d, J=4.4Hz), 7.69(1H, s), 7.77-7.80(2H, s), 8.40(1H, s), 8.41(1H, d, J=4.4Hz), 10.78(1H, br. s), 13.52(1H, br. s). IR (KBr) : 1701, 1622, 1597, 1504, 1273, 1184, 875, 727 cm<sup>-1</sup>.

実施例 253-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点190℃

元素分析値 : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	62.68	4.51	20.88
実測値 :	62.71	4.51	20.73

MS (EI) : 268 (M<sup>+</sup>) . <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 3.85(3H, s), 7.22(1H, d, J=5.3Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.57(1H, d, J=5.3Hz), 7.68(1H, d, J=5.3Hz), 8.40-8.42(2H, m), 10.78(1H, br. s), 13.52(1H, br. s). IR (KBr) : 3418, 1690, 1672, 1618, 1594, 1508, 1487, 1434, 1379, 1329 cm<sup>-1</sup>.

実施例 263-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズ



アミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点274-276℃

元素分析値:  $C_{13}H_9N_5O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.13	3.20	24.73
実測値:	54.94	3.49	24.31
MS (EI):	283 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	7.67(1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=7.8$ and 8.3Hz), 8.38(1H, s), 8.43-8.46 (2H, m), 8.49(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.80(1H, s); 11.11(1H, br. s), 13.58(1H, br. s). IR (KBr): 3269, 1666, 1616, 1595, 1520, 1350 $cm^{-1}$ .		

実施例27

4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-メチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点215-217℃

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_4O \cdot 1/2 H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	65.72	4.88	21.90
実測値:	65.95	4.79	22.21
MS (EI):	252 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	2.41 (3H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 10.72 (1H, br. s), 13.51 (1H, br. s). IR (KBr): 3107, 1		

699, 1595, 1494, 1329  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 28

#### 4-エチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズ アミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-エチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点215-217°C

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	67.65	5.30	21.04
実測値:	67.49	5.17	20.79
MS (EI): 266 ( $\text{M}^+$ ). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )			
$\delta$ (ppm): 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.71 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.72 (1H, br. s), 13.51 (1H, br. s). IR (KBr): 3300, 1660, 1614, 1591, 1523, 1489, 1429, 1242 $\text{cm}^{-1}$ .			

### 実施例 29

#### 4-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベン ズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点253-255°C

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.68	4.51	20.88
実測値:	62.42	4.61	20.34
MS (EI): 268 ( $\text{M}^+$ ). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )			

$\delta$  (ppm) : 3.85 (3H, s), 7.10 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.64 (1H, br. s), 13.49 (1H, br. s). IR (KBr) : 3350, 1672, 1608, 1591, 1516, 1502, 1253  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例30

#### 4-(1,1-ジメチルエチル)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点263-264°C

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.37	6.17	19.93
実測値:	69.27	6.20	19.83

MS (EI) : 294 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  (ppm) : 1.33 (9H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.41 (1H, s), 10.74 (1H, br. s), 13.52 (1H, br. s). IR (KBr) : 2962, 1689, 1620, 1587, 1527, 1242  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例31

#### 4-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-フルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点262-265°C

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値： 60.94      3.54      21.87

実測値： 60.77      3.91      21.32

MS (EI) : 256 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 7.41 (2H, dd,  $J=8.8$  and  $8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=5.4$  and  $8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.82 (1H, br. s), 13.53 (1H, br. s). IR (KBr) : 3302, 1666, 1614, 1595, 1514, 1494  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3.2

#### 4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-クロロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $> 270^\circ\text{C}$

元素分析値：  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	58.65	3.87	19.54
実測値：	58.32	4.12	19.31

MS (EI) : 286 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 4.86 (2H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.43 (1H, s), 10.83 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s).  
 IR (KBr) : 3261, 1664, 1612, 1597, 1516, 1331, 1305  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3.3

#### 4-ブロモメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $>270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	49.43	3.56	16.47
実測値:	49.59	3.55	16.11

MS (EI): 331 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 4.80 (2H, s), 7.64 (2H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ),  
 7.71 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ),  
 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H,  
 br. s), 13.53 (1H, br. s). IR (KBr): 3263, 1662,  
 1614, 1591, 1523  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例34

#### 4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $277^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.91	3.25	18.29
実測値:	54.81	3.23	18.27

MS (FAB): 307 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.72 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  
 $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.17 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s),  
 8.43 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, br. s), 13.57  
 (1H, br. s). IR (KBr): 3321, 1678, 1614, 1591,  
 1529, 1325  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 3 54-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズ  
アミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点282-284℃

元素分析値:  $C_{13}H_9N_5O_3 \cdot 1/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.73	3.25	24.57
実測値:	55.10	3.53	24.12

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.71(1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.21(2H, d,  $J=8.7$ Hz), 8.40(2H, d,  $J=8.7$ Hz), 8.41(1H, s), 8.45(1H, d,  $J=4.9$ Hz), 11.12(1H, br. s), 13.59(1H, br. s). IR (KBr): 3404, 1697, 1618, 1589, 1518, 1344, 1325, 1294  $cm^{-1}$ .

実施例 3 64-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズ  
アミド・1/5水和物

2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドの代わりに、実施例35で得られた4-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを使用したこと以外は、実施例18と同様にして製造した。融点>280℃

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_5O \cdot 1/5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.78	4.47	27.26
実測値:	61.00	4.50	26.98

MS (EI): 253 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) : 5.90 (2H, s), 6.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.37 (1H, s), 10.28 (1H, br. s), 13.43 (1H, br. s). IR (KBr) : 3391, 3298, 3207, 1655, 1601, 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3.7

#### 2,3-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2,3-ジメトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点229°C

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.40	4.73	18.78
実測値:	60.33	4.98	18.96

MS (EI) : 298 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.17-7.26 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.92 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr) : 3029, 1688, 1618, 1596, 1514, 1476, 1463, 1432, 1374, 1329  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3.8

#### 3-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-メチル-2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270°C

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.56	3.73	23.56
実測値:	56.50	3.94	23.17

MS (EI) : 297 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 2.40 (3H, s), 7.68–7.74 (3H, m), 7.79–7.81 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 11.33 (1H, br. s), 13.60 (1H, br. s). IR (KBr) : 2987, 1695, 1624, 1590, 1509, 1462, 1420, 1382, 1333 cm<sup>-1</sup>.

実施例 39

2, 4-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2, 4-ジメトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点264–266℃

元素分析値: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>・1/10H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.08	4.77	18.67
実測値:	60.17	4.59	18.43

MS (FAB) : 299 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J=1.9 and 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.29 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=4.9 Hz), 10.55 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s). IR (KBr) : 3331, 1678, 1597, 1539, 1514, 1255 cm<sup>-1</sup>.

実施例 40

2, 4-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)



ル) ベンズアミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,4-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点239-241°C

元素分析値:  $C_{13}H_8F_2N_4O \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.13	3.20	19.78
実測値:	55.36	3.39	19.68

MS (FAB): 275 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 (1H, dd,  $J=8.3$  and 8.7Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.2$  and 9.3Hz), 7.79 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=6.9$  and 8.3Hz), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 11.04 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s). IR (KBr): 3433, 1695, 1674, 1595, 1510  $cm^{-1}$ .

実施例412-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド・3/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点270°C

元素分析値:  $C_{14}H_8F_3N_5O_3 \cdot 3/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	47.14	2.43	19.53
実測値:	47.36	2.83	19.15

MS (EI): 352 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 8.46 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 8.59 (1H, s), 11.

3.4 (1H, br. s), 13.65 (1H, br. s). IR (KBr): 3049, 1674, 1618, 1544, 1511, 1432, 1407, 1358, 1323, 1265, 1249  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4.2

##### 2, 4-ビス(トリフルオロメチル)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $> 270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	48.14	2.15	14.97
実測値:	48.21	2.53	14.89

MS (FAB): 374 ( $\text{M}^+ + 1$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.26-8.31 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 11.32 (1H, br. s), 13.64 (1H, br. s). IR (KBr): 3325, 1684, 1620, 1593, 1512, 1327, 1132  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4.3

##### 2-メトキシ-4-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ-4-メチルチオ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $260-262^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.60	4.56	17.62
実測値:	57.12	4.64	16.99

MS (EI) : 314 ( $M^+$ ) .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 2.56 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.62 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s) . IR (KBr) : 3335, 1670, 1620, 1593, 1331, 1294, 1277  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4.4

##### 5-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-メチル-2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $>270^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.56	3.73	23.56
実測値:	56.68	4.06	23.55

MS (EI) : 297 ( $M^+$ ) .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 2.49 (3H, s), 7.61 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 11.23 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s) . IR (KBr) : 2982, 1691, 1590, 1523, 1463, 1436, 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4.5

##### 5-クロロ-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-クロロ-2-ニトロ安息香酸を使用したこ

と以外は、実施例 2 と同様にして製造した。融点  $> 270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_3$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	49.15	2.54	22.04
実測値:	48.92	2.88	21.71

MS (EI): 318 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.78 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.89–7.91 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, br. s), 13.62 (1H, br. s). IR (KBr): 3059, 1709, 1692, 1626, 1607, 1589, 1569, 1527, 1510, 1469, 1418, 1390, 1345  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 46

2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに 2, 6-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例 2 と同様にして製造した。融点  $275-276^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.57	2.99	20.30
実測値:	56.37	3.22	19.93

MS (FAB): 275 ( $\text{M}^+ + 1$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28–7.32 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.42 (1H, br. s), 13.65 (1H, br. s). IR (KBr): 3296, 1701, 1626, 1554, 1336, 1305  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 4 7N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-ナフタレンカルボキサミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに1-ナフタレンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点266-269℃

元素分析値:  $C_{17}H_{12}N_4O \cdot 1/5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.94	4.28	19.19
実測値:	70.27	4.36	19.67
MS (EI):	288 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	7.59-7.67 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.04-8.19 (3H, m), 8.42 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 11.21 (1H, br. s), 13.56 (1H, br. s). IR (KBr): 3115, 1660, 1622, 1591, 1516, 1329 $cm^{-1}$ .		

実施例 4 8N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点245-246℃

元素分析値:  $C_{12}H_9N_5O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.30	3.74	29.27
MS (EI):	239 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )		
$\delta$ (ppm):	7.76-7.78 (2H, m), 8.12 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.3 Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.		

3.8 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.09 (1H, br. s), 13.60 (1H, br. s). IR (KBr): 3051, 1711, 1617, 1594, 1509, 1467, 1438, 1327, 1294  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4.9

#### N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 273-276°C

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.18	3.55	29.17

MS (EI): 239 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.59-7.62 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.40 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.81 (1H, dd,  $J=1.0$  and 4.4 Hz), 9.14 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 11.01 (1H, br. s), 13.56 (1H, br. s). IR (KBr): 1699, 1624, 1593, 1514, 1481, 1329  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.0

#### 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メチルチオ-3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 236-239°C

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{OS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値: 53.05 4.11 23.79

実測値: 53.32 4.21 23.50

MS (EI): 285 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm): 2.48 (3H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=4.8$  and 7.8 Hz), 7.76 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.07 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3036, 1689, 1591, 1388, 1325, 1298, 1282  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.1

##### 2, 6-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2, 6-ジメトキシ-3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $> 260^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

計算値:	55.52	4.46	23.12
------	-------	------	-------

実測値:	55.73	4.39	23.07
------	-------	------	-------

MS (EI): 299 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.58 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.50 (1H, br. s), 13.61 (1H, br. s). IR (KBr): 3109, 1691, 1595, 1535, 1485, 1329, 1298  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.2

##### N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-ピリジンカル

ボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $>280^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.25	3.56	29.39

MS (EI): 239 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.72 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.83 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, br. s), 13.60 (1H, br. s). IR (KBr): 3134, 1701, 1593, 1438, 1325, 1274  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例53N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $242^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.89	3.53	24.55
実測値:	57.91	3.73	24.52

MS (EI): 228 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 7.05 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, s), 10.43-10.44 (1H, br. s), 13.52-13.54 (1H, br. s). IR (KBr): 3068, 16



94, 1625, 1602, 1573, 1512, 1416, 1377  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.4

#### 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点226-228℃

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.41	4.29	22.70
実測値:	58.70	4.43	22.50

MS (EI): 242 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 2.52 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ),  
 7.60 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ),  
 7.34 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ),  
 10.25 (1H, br. s), 13.51 (1H, br. s). IR  
 (KBr): 3121, 1648, 1625, 1600, 1536, 1514,  
 1328, 1303  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.5

#### 2,5-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,5-ジメチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点182-186℃

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.86	4.94	21.12
実測値:	58.40	5.06	21.07

MS (EI): 256 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) : 2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.14 (1H, br. s), 13.40 (1H, br. s). IR (KBr) : 3487, 3265, 1693, 1672, 1575, 1508, 1327  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.6

#### N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-チオフエンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 235°C

元素分析値:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.09	3.30	22.94
実測値:	53.99	3.49	22.62

MS (EI) : 244 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 7.63-7.71 (3H, m), 8.39-8.41 (2H, m), 8.50 (1H, s), 10.57 (1H, br. s), 13.53 (1H, br. s). IR (KBr) : 3054, 2974, 1691, 1622, 1598, 1536, 1506, 1410, 1379, 1328  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.7

#### 2-ブロモ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフエンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-メチル-3-チオフエンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 > 280°C  
 MS (EI) : 336 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 2.46 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$

H z), 10.82 (1H, br. s), 13.55 (1H, br. s). IR (KBr): 3373, 1693, 1595, 1533, 1514, 1331  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.8

#### 5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-イソキサゾールカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 221-225°C  
元素分析値:  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.32	3.73	28.79
実測値:	54.15	3.97	28.60

MS (EI): 243 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 2.71 (3H, s), 7.63 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, s), 10.55 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3117, 1699, 1624, 1591, 1510, 1327, 1242  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 5.9

#### 2,3-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 > 270°C

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.28	4.32	19.99

実測値： 64.02 4.44 19.79

MS (EI) : 280 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 3.33 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.86 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, br. s), 13.63 (1H, br. s). IR (KBr) : 3120, 1689, 1595, 1546, 1517, 1437, 1416  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 60

5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-ベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $> 270^\circ\text{C}$

元素分析値：  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	58.45	3.99	17.04
実測値：	58.05	4.07	17.00

MS (EI) : 329 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 1.54 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.42-3.49 (2H, m), 5.27-5.30 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, br. s), 13.65 (1H, br. s). IR (KBr) : 2976, 1690, 1626, 1592, 1545, 1514, 1446, 1385  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 61

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1/4水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸 (1.0 g)、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (1.0 g) およびトリエチルアミン (1.1 g) のDMF (20 mL) 溶液に、ジエチルリン酸シアニド (1.0 g) を加え、1時間攪拌した後、一昼夜室温で放置した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物 (110.0 mg) を淡黄色結晶として得た。融点 > 270°C  
元素分析値:  $C_{15}H_{12}ClN_5O_2 \cdot 1/4 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.90	3.77	20.95
実測値:	53.84	3.72	20.67

MS (EI): 329 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 3.62 (2H, br. t), 4.31 (2H, br. t), 6.45 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.74 (1H, br. s), 13.53 (1H, br. s). IR (KBr): 3298, 1684, 1622, 1593, 1520  $cm^{-1}$ .

実施例 6 2

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1/4水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-2H-1,

4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例 6 1 と同様に製造した。融点  $> 280^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.51	4.32	19.38
実測値:	56.56	4.77	18.99
MS (EI): 357 ( $\text{M}^+ + 1$ ). $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ (ppm): 1.33 (6H, s), 3.12 (2H, s), 6.56 (1H, br. s), 6.80 (1H, d, $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, br. s), 13.62 (1H, br. s). IR (KBr): 3358, 1665, 1620, 1590, 1540, 1512, 1312 $\text{cm}^{-1}$ .			

### 実施例 6 3

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例 6 1 と同様に製造した。融点  $> 270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.90	4.10	20.37
実測値:	55.30	4.20	20.61
MS (EI): 343 ( $\text{M}^+$ ). $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ (ppm): 2.91 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J = 4.4\text{ Hz}$ ),			

4.38 (2H, br. t), 6.84 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.87 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.75 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3325, 1684, 1620, 1591, 1539, 1516, 1263  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 6.4

6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジメチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例 6.1 と同様にして製造した。融点  $> 260^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.07	4.51	19.57
実測値:	57.52	4.68	19.65

MS (EI): 357 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
 $\delta$  (ppm): 1.29 (3H, d,  $J=8.0$  Hz), 2.86 (3H, s), 3.03 (1H, m), 3.41 (1H, m), 4.47 (1H, br. s), 6.85 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 10.66 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s). IR (KBr): 3317, 1678, 1591, 1512, 1329  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 6.5

6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-N-(1H-ピ

ラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1/2水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点250℃

元素分析値:  $C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.63	3.91	15.12
実測値:	57.40	3.94	15.24

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.85 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.79 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3333, 1685, 1516, 1489, 1263  $cm^{-1}$ .

実施例66

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (3H, s), 2.91 (2H, s), 4.38 (2H, s), 6.89 (1H, s),



6.99 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.75 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s).

#### 実施例 6.7

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例 6.1と同様にして製造した。融点>260°C

元素分析値: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.12	5.05	20.64
実測値:	59.82	5.03	20.31

MS (EI): 339 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 δ (ppm): 2.89 (3H, s), 3.32 (2H, br. t), 3.72 (3H, s), 4.38 (2H, br. t), 6.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.72 (1H, br. s), 13.57 (1H, br. s). IR (KBr): 3317, 1680, 1595, 1543, 1518, 1379, 1332, 1273 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 6.8

3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点263-265℃

元素分析値:  $C_{17}H_{17}N_5O_2S$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.45	4.82	18.70
実測値:	57.56	4.88	18.93
MS (EI): 355 ( $M^+$ ). $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )			
$\delta$ (ppm): 2.49 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 10.72 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s). IR (KBr): 3321, 1680, 1591, 1541, 1332, 1269 $cm^{-1}$ .			

#### 実施例69

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{16}H_{12}ClN_5O_3 \cdot H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	52.40	3.57	19.10
実測値:	52.71	3.37	18.69

MS (FAB) : 358 ( $M^+ + 1$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.31 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.38 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 10.89 (1H, br. s), 13.59 (1H, br. s). IR (KBr) : 3342, 3101, 1691, 1585, 1529, 1466, 1371  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 70

#### 2-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例 7 で得られた 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (500 mg) とカリウム-*t*-ブトキシド (627 mg) の DMF (18 ml) 溶液にヨウ化メチル (1 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物の白色結晶 (23 mg) を得た。

融点 176 – 178 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	63.82	5.00	19.85
実測値 :	63.76	5.05	19.75

MS (EI) : 282 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=7.3$  and 7.8 Hz), 7.23 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=6.8$  and 6.8 Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz),

10.77 (1H, br. s). IR (KBr): 3325, 1682, 1614, 1537, 1336, 1302  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 7.1

#### 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点259℃  
元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.22	4.21	25.67
実測値:	57.04	4.43	25.68
MS (EI): 269 ( $\text{M}^+$ ). $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )			
$\delta$ (ppm): 3.99 (3H, s), 7.14 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ),			
7.27 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ),			
7.92 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s),			
11.05 (1H, br. s), 13.96 (1H, br. s). IR (KBr): 1703, 1599, 1503, 1481, 1466, 1440,			
1286 $\text{cm}^{-1}$ .			

#### 実施例 7.2

#### 2-メトキシ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点252℃

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	67.40	4.90	15.72
実測値:	67.32	4.93	15.61

MS (EI) : 267 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=1.4$  Hz),  
 7.13 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
 7.40 (1H, t,  $J=3.0$  Hz), 7.55–7.60 (1H, m), 7.  
 85 (1H, dd,  $J=1.4$  and 7.3 Hz), 7.97 (1H, d,  
 $J=5.3$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.43 (1H,  
 br. s), 11.68 (1H, br. s). IR (KBr) : 3071, 30  
 06, 1680, 1613, 1592, 1538, 1512, 1496, 153  
 8, 1512, 1496, 1482, 1338  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 原料合成例1

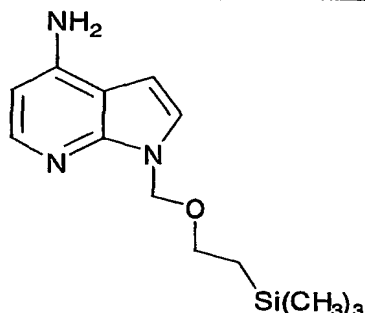
##### 4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



既存の方法により得られる、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (16.0 g) のジメチルホルムアミド (150 ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (10.2 g) と塩化アンモニウム (8.40 g) を加え、100℃で8時間攪拌した。反応溶液を室温まで戻し、水 (300 ml) を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、目的の4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 11.3 g を褐色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 6.45 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 11.85 (s, 1H)

## 原料合成例2

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ  
[2,3-b]ピリジン

0℃で4-アジド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0g)のジメチルホルムアミド(75ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(16.4ml)と2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(12.6g)を加え、室温で5時間攪拌した。その後、反応溶液に水(300ml)を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの粗生成物18.2gを得た。

得られた4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの粗生成物をイソプロピルアルコール(150ml)に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム(2.35g)をゆっくり加えた。反応溶液を室温で6時間攪拌した後、水(200ml)を加え、酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶することにより、目的の4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン12.2gを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -0.09 (s, 9H), 0.81 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 3.47 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 5.

4.8 (s, 2H), 6.19 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.56 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=4$  Hz, ), 7.76 (d,  $J=5$  Hz, 1H)

### 実施例 7.3

#### 2-フルオロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

室温で、4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg) とトリエチルアミン (634 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、2-フルオロベンゾイルクロライド (497 mg) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-フルオロ-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}ベンズアミドを無色結晶として727 mg 得た。

この2-フルオロ-N-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}ベンズアミドに4規定塩酸ジオキサン溶液 (30 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、アルカリ性になるまで炭酸カリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣に水 (30 ml) とメタノール (15 ml) と酢酸ナトリウム (6.00 g) を加え、還流下で1時間攪拌した。水 (100 ml) を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶することにより、目的の2-フルオロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを無色結晶として225 mg 得た。融点 235-237°C (分解)

MS (EI) : 255 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.79 (1H, s), 7.30–7.40 (3H, m), 7.60 (1H, br. q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 11.63 (1H, br. s) .

#### 実施例 7 4

##### N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (300 mg) とベンゾイルクロライド (162 mg) を用いて、実施例 7 3 と同様の反応操作を行うことにより、目的の N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミドを淡黄色の結晶として 103 mg 得た。融点 234–235°C (分解)

MS (EI) : 237 ( $M^+$ ) .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.80 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.50–7.65 (3H, m), 7.69 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.51 (1H, br. s) .

#### 実施例 7 5

##### 2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド・1/3水和物

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (500 mg) と 2-クロロベンゾイルクロライド (659 mg) を用いて、実施例 7 3 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド・1/3水和物を淡黄色の結晶として 272 mg 得た。融点 > 225°C (分解)



MS (EI) : 271, 273 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.82 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.45–7.65 (4H, m), 7.86 (1H, br. s), 8.15 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 11.63 (1H, br. s).

#### 実施例 7 6

#### 2-ブロモ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (300 mg) と 2-ブロモベンゾイルクロライド (302 mg) を用いて、実施例 7 3 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 2-ブロモ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミドを無色の結晶として 157 mg 得た。融点 239–241°C (分解)

MS (EI) : 315, 317 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.81 (1H, s), 7.34 (1H, br. s), 7.44 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.68 (1H, s), 11.61 (1H, br. s).

#### 実施例 7 7

#### 2-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (500 mg) と 2-メチルベンゾイルクロライド (584 mg) を用いて、実施例 7 3 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 2-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

ドを無色の結晶として148mg得た。融点240–241°C

MS (EI) : 351 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.42 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.34 (3H, br. s), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, br. s), 8.15 (1H, br. s), 10.50 (1H, s), 11.59 (1H, br. s) .

#### 実施例78

2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・2/3水和物

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(300mg)と2-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド(240mg)を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・2/3水和物を無色の結晶として156mg得た。

融点239–241°C

MS (EI) : 305 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.78 (1H, d, J=3Hz), 7.36 (1H, d, J=3Hz), 7.70–7.90 (5H, m), 8.16 (1H, d, J=5Hz), 10.77 (1H, s), 11.65 (1H, br. s) .

#### 実施例79

2-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(472mg)と2-ニトロベンゾイルクロライド(335mg)を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の2

ーニトロ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミドを黄色の結晶として103mg得た。融点>270°C (分解)

MS (EI) : 282 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.74 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=3Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, t, J=7Hz), 8.17 (1H, d, J=5Hz), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 10.81 (1H, s), 11.65 (1H, br. s) .

#### 実施例80

##### 2, 6-ジフルオロ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (1.00g) と2, 6-ジフルオロベンゾイルクロライド (724mg) を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の2, 6-ジフルオロ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミドを無色の結晶として442mg得た。融点>250°C

MS (EI) : 273 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.76 (1H, s), 7.27 (2H, t, J=8Hz), 7.37 (1H, d, J=3Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=5Hz), 8.17 (1H, d, J=5Hz), 10.93 (1H, s), 11.68 (1H, br. s) .

#### 実施例81

##### 2, 3, 6-トリフルオロ-N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (670mg) と2, 3, 6-トリフルオロベンゾイル

クロライド (500 mg) を用いて、実施例 73 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 2, 3, 6-トリフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミドを無色の結晶として 159 mg 得た。融点 > 250 °C (分解)

MS (EI) : 291 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.75 (1H, s), 7.35 (1H, br. t, J=8 Hz), 7.41 (1H, t, J=3 Hz), 7.65-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=5 Hz), 8.19 (1H, d, J=5 Hz), 11.02 (1H, s), 11.73 (1H, br. s) .

#### 実施例 82

3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル) エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (815 mg) と 3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンゾイルクロライド (656 mg) を用いて、実施例 73 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミドを無色の結晶として 567 mg 得た。融点 > 270 °C (分解)

MS (EI) : 307, 309 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.84 (1H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.96 (2H, br. d, J=5 Hz), 8.29 (1H, d, J=5 Hz), 11.10 (1H, s), 11.82 (1H, br. s) .

#### 実施例 83

2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド・1/5水和物

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(500mg)と2,6-ジフルオロ-3-メチル-ベンゾイルクロライド(365mg)を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物を無色の結晶として257mg得た。融点>260℃(分解)

MS(EI): 287(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.87(1H, s), 7.26(1H, t, J=8Hz), 7.47(1H, s), 7.58(1H, q, J=7Hz), 7.96(1H, d, J=5Hz), 8.27(1H, d, J=5Hz), 11.00(1H, s), 11.77(1H, br. s).

#### 実施例84

メチル 2-[N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート・塩酸塩

氷冷下メタノール(20ml)に塩化チオニル(775μl)を加え15分間攪拌した。この溶液に、実施例22で得られた2-[N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸(1.0g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液中に析出した結晶を濾取し、メタノールにて洗浄することにより、目的のメチル 2-[N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート・塩酸塩を白色結晶として0.64g得た。融点167-170℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.15(3H, s), 4.50-5.50(2H, brs), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.98-8.10(2H, m), 8.61(1H, m), 8.71(1H, m), 11.58(1H, brs).

#### 実施例85

2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(250mg)と2, 5-ジクロロベンゾイルクロライド(200mg)を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを白色の結晶として47mg得た。融点>260℃(分解)  
MS(EI): 305, 307 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.79(1H, s), 7.37(1H, t, J=2.9Hz), 7.62(1H, s), 7.63(1H, s), 7.79(1H, s), 7.85(1H, d, J=4.9Hz), 8.16(1H, d, J=5.4Hz), 10.75(1H, s), 11.65(1H, s) .

実施例86

5-ブロモ-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(250mg)と5-ブロモ-2-クロロベンゾイルクロライド(240mg)を用いて、実施例73と同様の反応操作を行うことにより、目的の5-ブロモ-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを白色の結晶として44mg得た。融点>260℃(分解)

MS(EI): 349, 351 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.79(1H, dd, J=2.0, 3.5Hz), 7.37(1H, t, J=2.9Hz), 7.56(1H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 7.85(1H, d, J=4.9Hz), 7.89(1H, d, J=

2.4 Hz), 8.16 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.75 (1H, s), 11.65 (1H, s).

#### 実施例 8.7

##### 2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (250 mg) と 2-クロロ-5-ニトロベンゾイルクロライド (210 mg) を用いて、実施例 7.3 と同様の反応操作を行うことにより、目的の 2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを淡黄色の結晶として 7 mg 得た。融点  $> 250^{\circ}\text{C}$  (分解)

MS (EI) : 316, 318 ( $M^{+}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.77 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.37 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 10.85 (1H, s), 11.68 (1H, s).

#### 実施例 8.8

##### 2-アジド-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例 1.8 で得られた 2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (2.0 g) の 3 規定塩酸溶液 (15 mL) に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (0.61 g) を加えた。10 分間攪拌後、アジ化ナトリウム (0.58 g) を加え 1 時間攪拌した。ナトリウムメトキシドで塩基性にした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標題化合物 (450 mg) を得た。融点  $196^{\circ}\text{C}$

元素分析値 :  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.91	3.25	35.11
実測値:	55.87	3.55	35.12

MS (EI) : 279 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.34 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.94 (1H, br. s), 13.58 (1H, br. s) .

IR (KBr) : 3316, 2316, 1687, 1620, 1596, 1537, 1511, 1331 cm<sup>-1</sup> .

#### 実施例 89

#### 2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例 18 で得られた 2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (0.6 g) の DMF (6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.72 g) とアセチルクロライド (0.37 g) を加えた。4 時間攪拌後、酢酸エチル (50 mL) を加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することより、標題化合物 (50 mg) を得た。融点 > 260 °C

MS (EI) : 295 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.99 (1H, s), 7.27 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.08 (1H, br. s), 10.92 (1H, br. s), 13.51 (1H, br. s) .



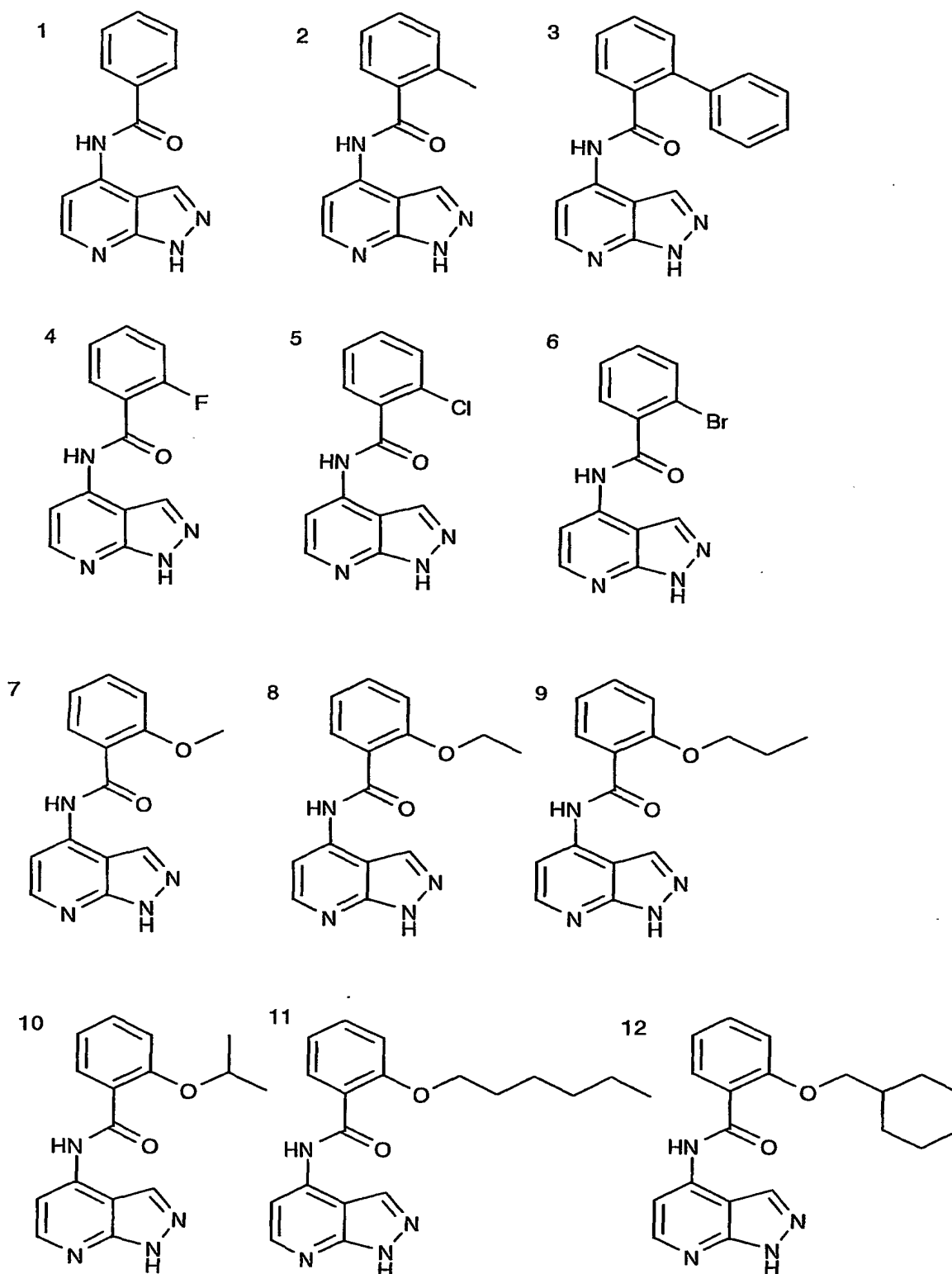
実施例 9 0N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

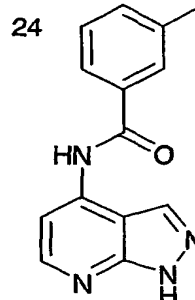
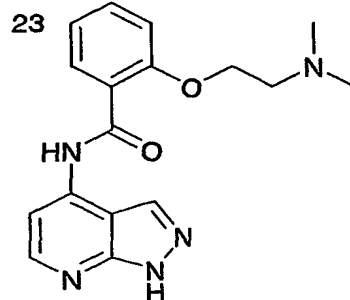
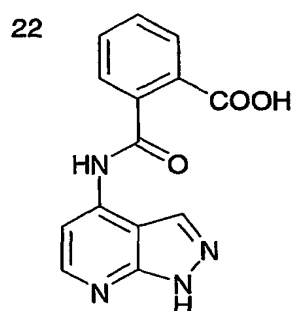
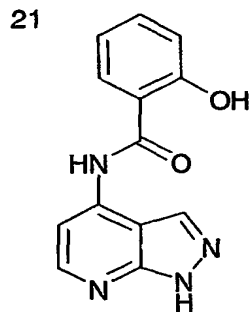
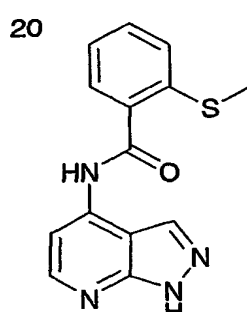
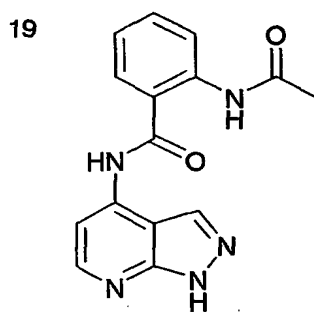
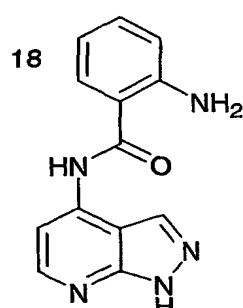
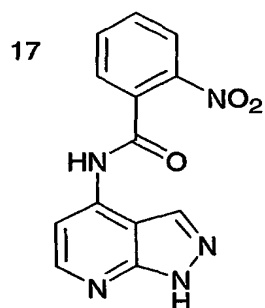
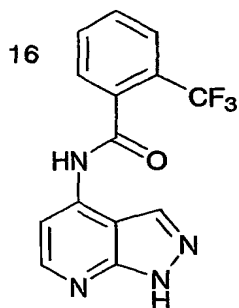
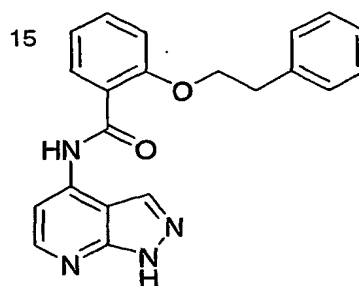
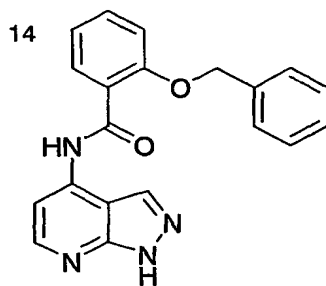
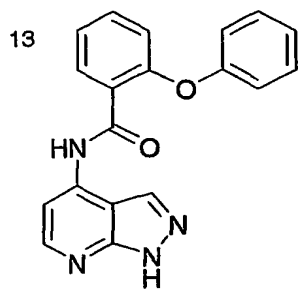
ベンゾイルクロリドの代わりにチオフェン-2-カルボニルクロリドを使用したこと以外は、実施例 1 と同様にして製造した。融点 244℃

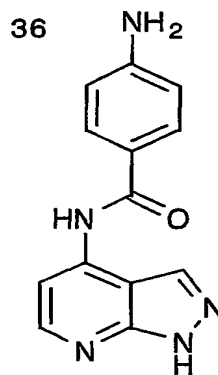
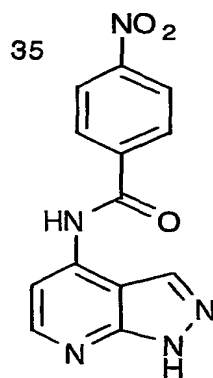
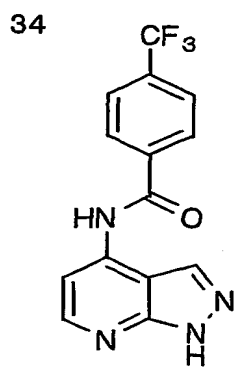
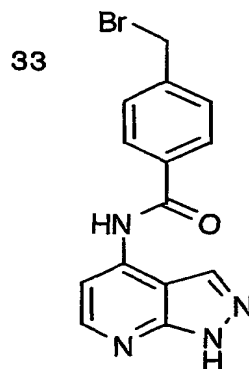
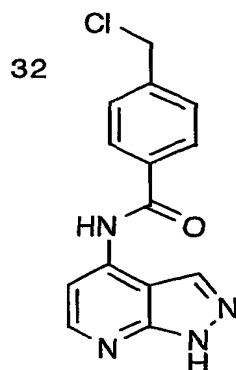
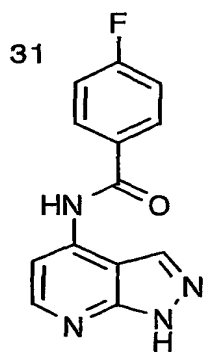
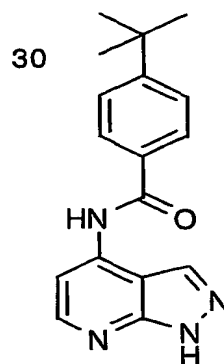
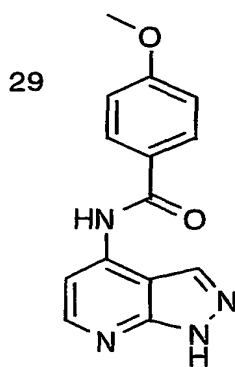
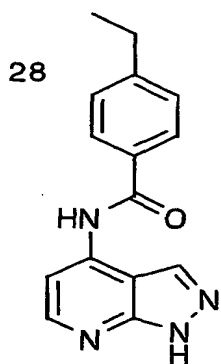
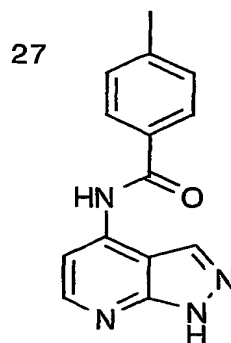
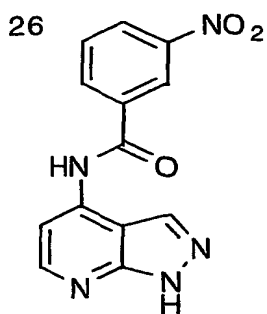
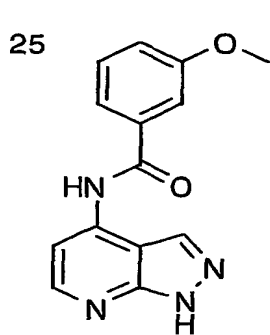
元素分析値： C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>OS として

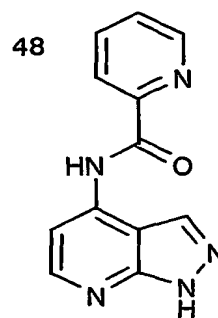
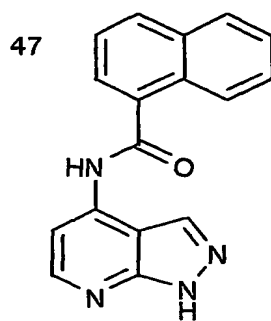
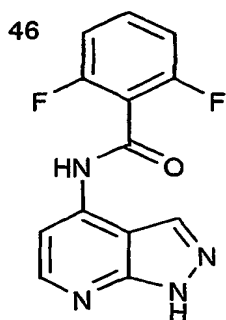
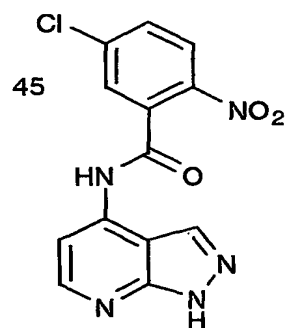
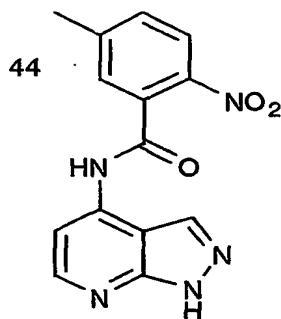
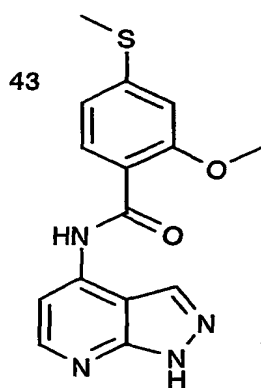
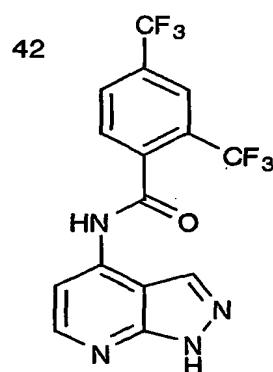
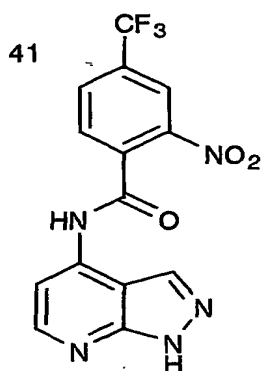
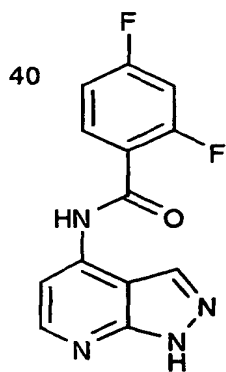
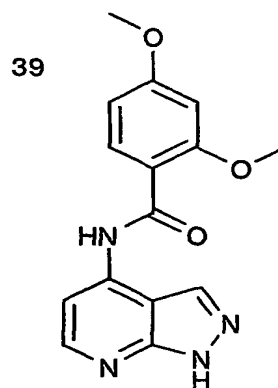
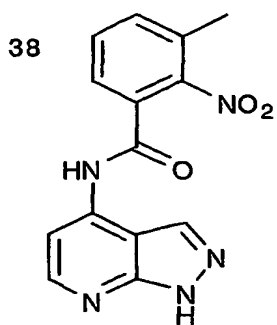
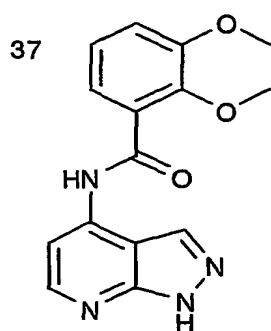
	C (%)	H (%)	N (%)
計算値：	54.09	3.30	22.94
実測値：	54.05	3.50	22.75
MS (EI) :	244 (M <sup>+</sup> ) . <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )		
δ (ppm) :	7.28 (1H, dd, J=4.9 and 3.4 Hz) , 7.59 (1H, d, J=5.4 Hz) , 7.95 (1H, dd, J=4.9 and 1.0 Hz) , 8.16 (1H, dd, J=3.4 and 1.0 Hz) , 8.37 (1H, s) , 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz) , 10.71 (1H, br. s) , 13.55 (1H, br. s) .		

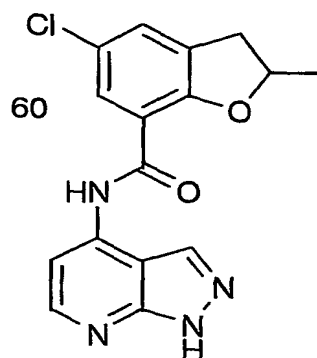
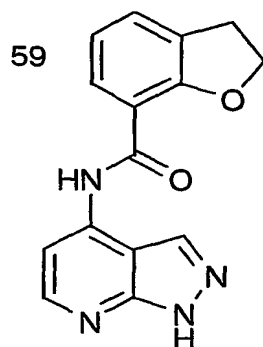
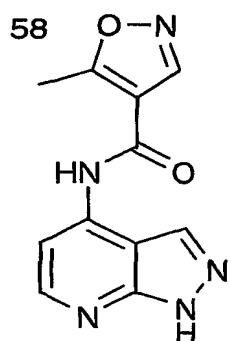
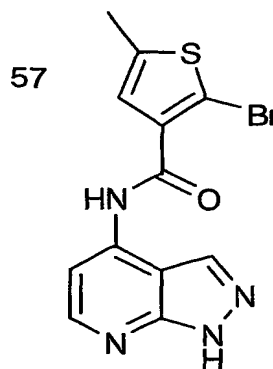
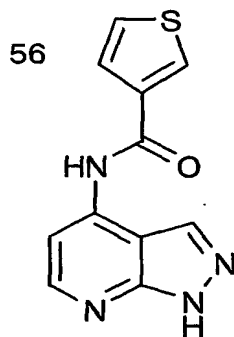
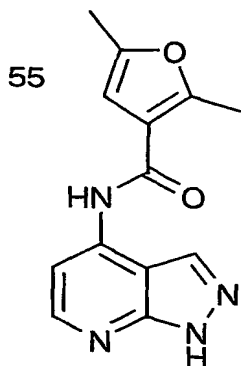
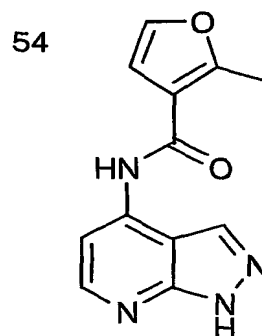
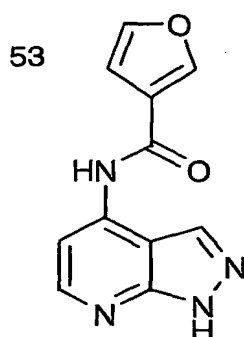
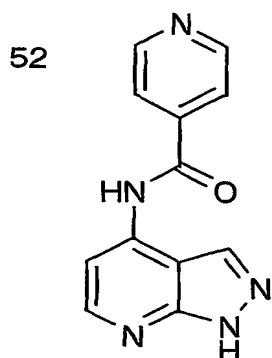
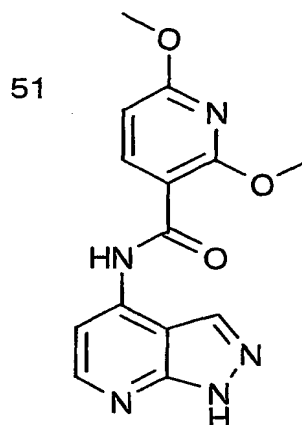
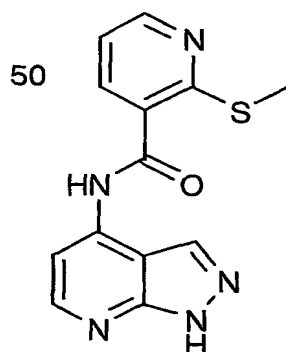
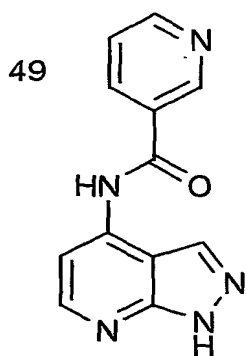
上記実施例によって得られる化合物の構造式は以下に示す通りである。

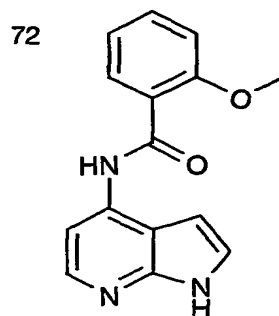
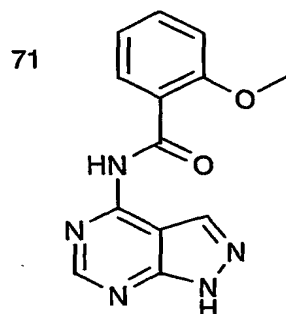
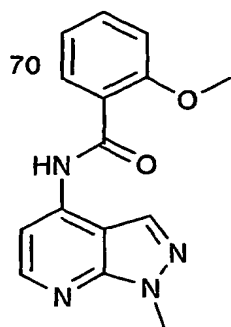
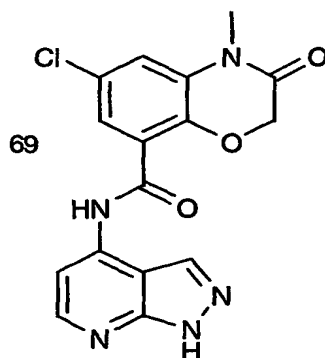
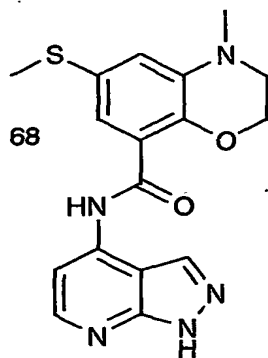
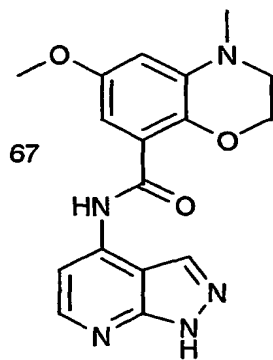
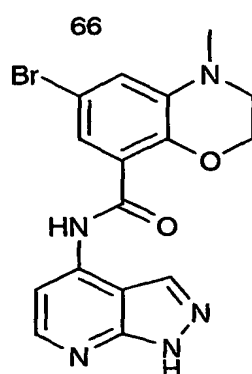
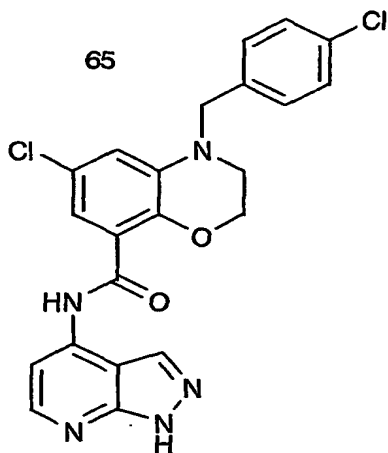
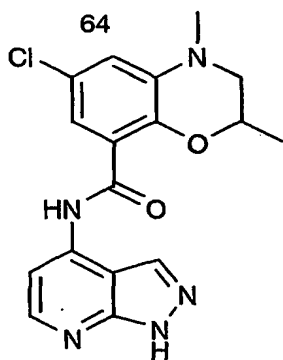
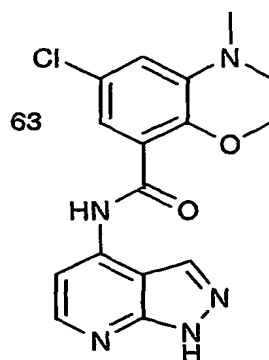
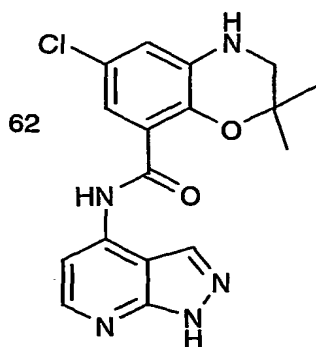
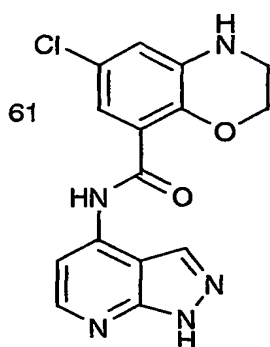


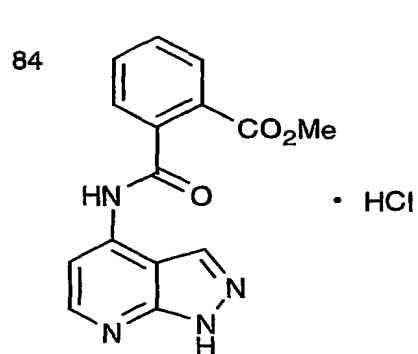
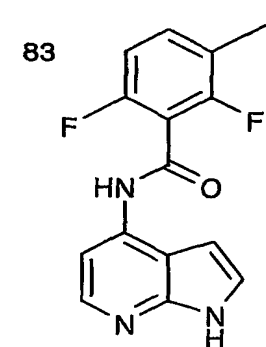
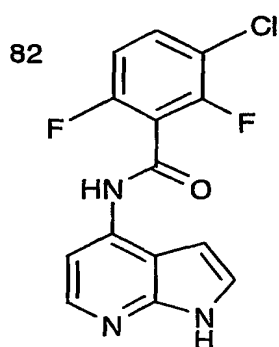
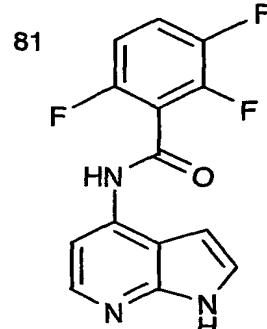
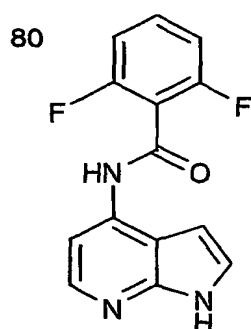
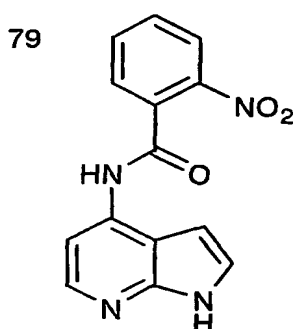
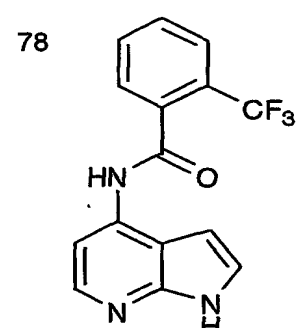
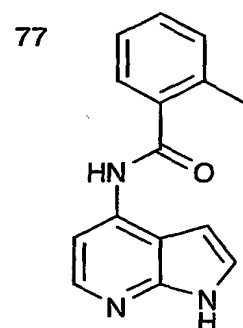
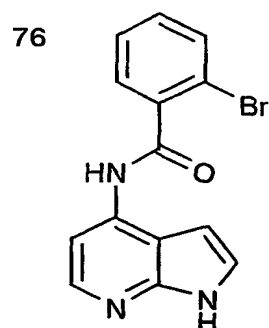
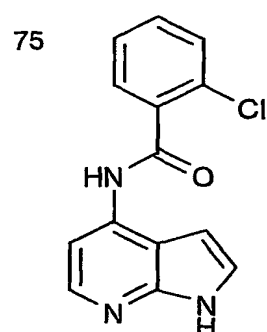
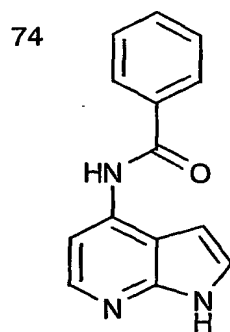
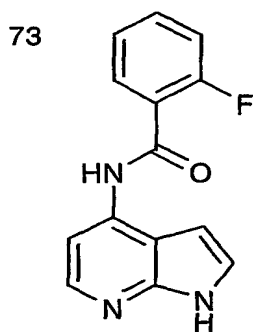




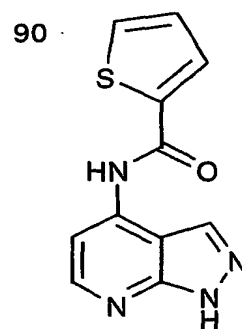
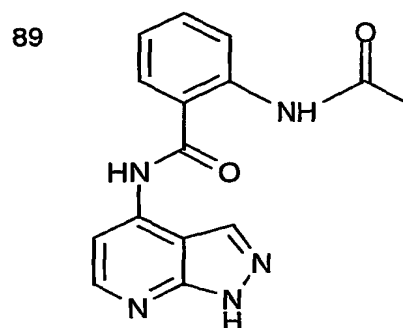
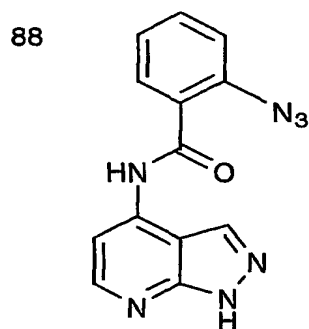
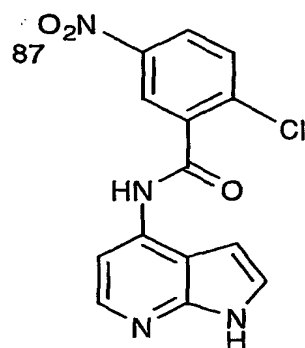
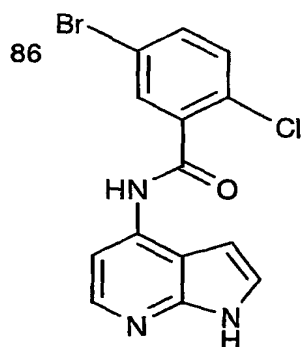
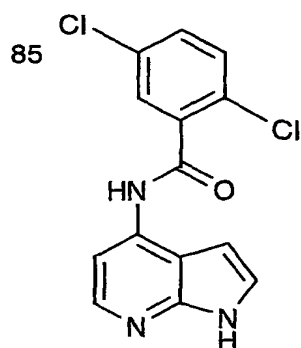












#### 製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0 . 5 部、乳糖 2 . 5 部、結晶セルロース 3 . 5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50 °C で乾燥後、24 メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1 . 1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0 . 5 m g 含有の錠剤を得た。

#### 製剤処方例 2

実施例 1 の化合物 1 . 0 m g と塩化ナトリウム 9 . 0 m g を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1 . 0 m g 含有注射剤を得た。

#### 実験例

本発明化合物のグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) に対する作用は次のようにして評価され、確認されたものである。

試験例 1 : GSK-3 $\beta$ 阻害作用

1%ジメチルスルホキシドを含むGSK-3 $\beta$ 緩衝溶液(20mmol/L・トリス塩酸(pH7.5)、10mmol/L・塩化マグネシウム、5mmol/L・ジチオスレイトール)25 $\mu$ L中にて4.6nmol・CREBホスホペプチド、0.5ユニット・ウサギGSK-3 $\beta$ 、5nmol・ATP、12.3kBq・[ $\gamma$ - $^{32}$ P]ATPならびに被験化合物を、30℃にて20分間反応させた。反応産物10 $\mu$ Lをイオン交換紙P81に吸着させ、100mmol/Lリン酸にて洗浄後、シンチレーションカウンターにてcpmを測定した。その結果、以下の表1のように、本発明化合物は0.1~100 $\mu$ mol/LのIC<sub>50</sub>値を示した。なお、CREBホスホペプチドは、Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser(P)-Tyr-Argである。

表 1

試験化合物	GSK-3 $\beta$ 阻害作用 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ mol/L)
実施例 5	5.2
実施例 7	0.12
実施例 10	1.3
実施例 49	5.2
実施例 79	9.5

試験例 2 : ラット海馬培養神経細胞におけるGSK-3 $\beta$ 阻害作用

胎生18日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7日間培養した。培養した神経細胞に $\beta$ -アミロイド(25-35)20 $\mu$ mol/Lおよび試験化合物(GSK-3 $\beta$ 阻害薬)を暴露し、3時間培養することによってタウ蛋白質のリン酸化を誘導した。培養終了後、リン酸化タウ蛋白質の認識抗体(GSK-3 $\beta$ によるリン酸化部位)を用いたEIA法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 $\beta$ 阻害薬の神経細胞内GSK-3 $\beta$ 阻害作用を評価した。その結果、実施例7の化合物は0.01~1 $\mu$ mol/Lで有意な神経細胞内GSK-

3  $\beta$  阻害作用を示した。

試験例 3 : ラット海馬培養神経細胞における  $\beta$ -アミロイド誘発神経障害に対する作用

胎生 18 日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7 日間培養した。培養した神経細胞に  $\beta$ -アミロイド (25-35)  $20 \mu\text{mol/L}$  および試験化合物 (GSK-3  $\beta$  阻害薬) を暴露し、24 時間培養することによって神経障害 (細胞外 LDH 活性増加および細胞内還元酵素活性低下) を誘導した。培養終了後、細胞外 LDH 活性および細胞内還元酵素活性を測定し、GSK-3  $\beta$  阻害薬の  $\beta$ -アミロイド誘発神経障害に対する作用を評価した。その結果、実施例 7 の化合物は  $1 \mu\text{mol/L}$  で  $\beta$ -アミロイド誘発神経障害に対する有意な抑制作用を示した。

試験例 4 : スナネズミ脳虚血モデルにおける GSK-3  $\beta$  阻害作用

スナネズミに試験化合物 (GSK-3  $\beta$  阻害薬) を腹腔内投与し、その 30 分後に総頸動脈を 4 分間虚血し、脳内タウ蛋白質のリン酸化を誘導した。脳虚血 3 時間後に海馬を採取し、リン酸化タウ蛋白質の認識抗体 (GSK-3  $\beta$  によるリン酸化部位) を用いたウェスタンブロット法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3  $\beta$  阻害薬のスナネズミ脳内 GSK-3  $\beta$  阻害作用を評価した。その結果、実施例 7 の化合物は、脳虚血 30 分前の腹腔内投与において、 $30 \text{ mg/kg}$  で有意な脳内 GSK-3  $\beta$  阻害作用を示した。

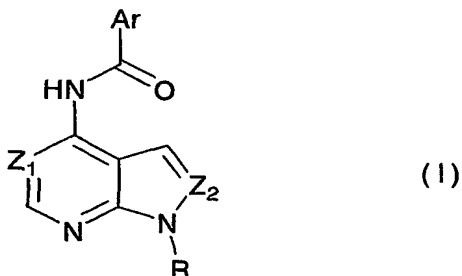
産業上の利用可能性

本発明化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3  $\beta$ ) に対して選択的でかつ強力な阻害作用を示す化合物である。従って、本発明化合物は、糖尿病、糖尿病の合併症、アルツハイマー型痴呆症、神経変性性疾患 (エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血)、躁鬱病等の予防治療薬、または免疫賦活薬として有用である。

本出願は日本で出願された特願 2000-119198 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

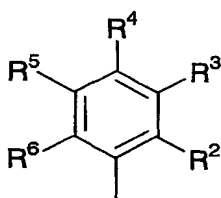
## 1. 一般式 (I)



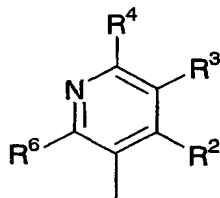
[式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ は、同一または異なって、それぞれCHまたはNを示す。

$R$ は、水素またはアルキルを示す。

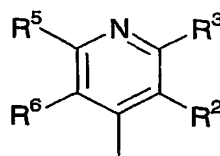
$Ar$ は、置換基を有していてもよいナフチル、または下記式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) により表される基から選ばれる基を示す。



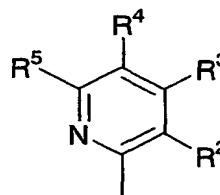
(II)



(III)



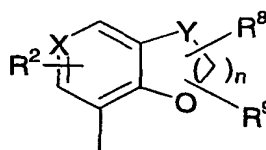
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

(式中、 $X$ は、 $C-R^1$ または $N$ を示す。 $Y$ は、 $CH_2$ 、 $N-R^7$ 、 $O$ または $S$ を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ハロゲン、ハロアルキル、フェニルアルキル、シアノ、フェニル、ニトロ、シクロアルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシカルボ

ニルまたはアジドを示す。 $R^7$ は、水素、アルキルまたはフェニルアルキルを示す。 $R^8$ 、 $R^9$ は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはオキシを示す。 $n$ は炭素数1または2を示す。) ]

により表される芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

2. 一般式 (I) において、 $Z_1$ がCHであり、かつRが水素である、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

3. 一般式 (I) において、Arが式 (II)、(III)、(IV)、(V) または (VI) により表される基である、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

4. 一般式 (I) において、Arが置換基を有していてもよいナフチルまたは式 (VII) により表される基である、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5. Arの式 (II) において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ が、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキルまたはニトロである、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

6. Arの式 (VI) において、YがOまたはSであり、XがC- $R^1$  ( $R^1$ は請求の範囲1と同義である) またはNである、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

7. Arの式 (VII) において、XがCHであり、YがCH<sub>2</sub>またはN- $R^7$  ( $R^7$ は請求の範囲1と同義である) であり、かつnが1または2である、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

8. 2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド、

2-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-プロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-イソプロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

4-ブロモメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

2,6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド、

2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)

－3－ピリジンカルボキサミド、

2－メチル－N－（1H－ピラゾロ [3, 4－b] ピリジン－4－イル）－3－フランカルボキサミド、

5－メチル－N－（1H－ピラゾロ [3, 4－b] ピリジン－4－イル）－4－イソキサゾールカルボキサミド、

3, 4－ジヒドロ－4－メチル－6－メチルチオ－N－（1H－ピラゾロ [3, 4－b] ピリジン－4－イル）－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－8－カルボキサミド、

2－クロロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

2－ニトロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

2, 6－ジフルオロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

3－クロロ－2, 6－ジフルオロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

2, 6－ジフルオロ－3－メチル－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

2, 5－ジクロロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

5－ブromo－2－クロロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、

2－クロロ－5－ニトロ－N－（1H－ピロロ [2, 3－b] ピリジン－4－イル）ベンズアミド、および

N－（1H－ピラゾロ [3, 4－b] ピリジン－4－イル）－2－チオフエンカルボキサミド

から選ばれる、請求の範囲1記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される

塩またはそれらの水和物。

9. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する、医薬。

10. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物と、医薬上許容される添加剤を含有する、医薬組成物。

11. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する、GSK-3 $\beta$ 阻害剤。

12. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病治療薬。

13. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病の合併症治療薬。

14. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、アルツハイマー型痴呆症治療薬。

15. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、神経変性疾患治療薬。

16. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、躁鬱病予防治療薬。

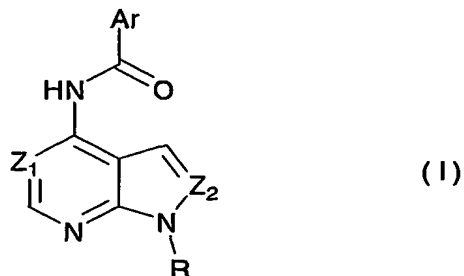
17. 請求の範囲 1～8 のいずれかに記載の芳香族アミド化合物、その医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、免疫賦活薬。



## 補正書の請求の範囲

[2001年9月19日(19.09.01)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲  
1は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

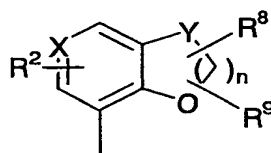
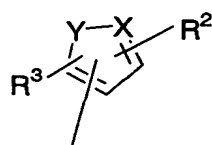
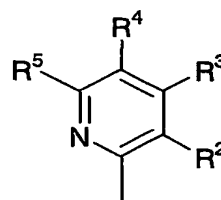
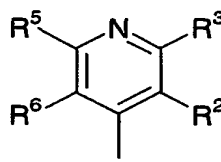
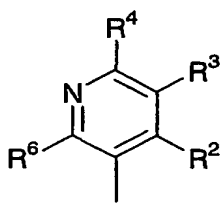
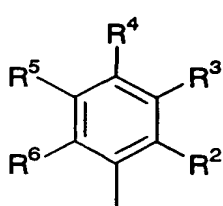
## 1. (補正後) 一般式 (I)



[式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$ は、同一または異なって、それぞれCHまたはNを示す。

$R$ は、水素またはアルキルを示す。

$Ar$ は、置換基を有していてもよいナフチル、または下記式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) により表される基から選ばれる基を示す。



(式中、 $X$ は、 $C-R^1$ またはNを示す。 $Y$ は、 $CH_2$ 、 $N-R^7$ 、OまたはSを示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ハロゲン、ハロアルキル、フェニルアルキル、シアノ、フェニル、ニトロ、シクロアルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシカルボ

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03329

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/444, 31/538, 31/519,  
A61P3/10, 25/00, 25/24, 25/28, 37/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/444, 31/538, 31/519,  
A61P3/10, 25/00, 25/24, 25/28, 37/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	El Hendi Jellali, M., et al., "SUR L'ACYLATION ET L'ALKYLATION DE L'AMINO-4 PYRAZOLO [3,4-d] PYRIMIDINE", Tetrahedron, 31(6), pp.587-591 (1975)	1, 3, 5, 6
A		2, 4, 7-17
X	WO 99/48523 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 30 September, 1999 (30.09.99), esp., page 28, example 7e	1, 3, 5, 9, 10
A	& EP 1071449 A & BR 9909077 A & AU 3046399 A	2, 4, 6-8, 11-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 July, 2001 (16.07.01)

Date of mailing of the international search report  
24 July, 2001 (24.07.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/444, 31/538, 31/519,  
A61P3/10, 25/00, 25/24, 25/28, 37/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/444, 31/538, 31/519,  
A61P3/10, 25/00, 25/24, 25/28, 37/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	El Hendi Jellali, M., et al., "SUR L'ACYLATION ET L'ALKYLATION DE L'AMINO-4 PYRAZOLO [3,4-d] PYRIMIDINE", Tetrahedron, 31(6), p. 587-591(1975)	1, 3, 5, 6
A		2, 4, 7-17
X	WO 99/48523 A2 (GLAXO GROUP LIMITED) 30.9月.1999(30.09.99) 特に、第28頁実施例7e参照 & EP 1071449 A & BR 9909077 A & AU 3046399 A	1, 3, 5, 9, 10
A		2, 4, 6-8, 11-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.07.01

国際調査報告の発送日

24.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**This Page Blank (uspto)**